DIE PARENTERALE ERNÄHRUNG IN DER SICHT DER GEGENWÄRTIGEN FACHLITERATUR

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BURKHARD KOSTREWA
aus Recklinghausen

Bonn 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0037

DIE PARENTERALE ERNÄHRUNG IN DER SICHT DER GEGENWÄRTIGEN FACHLITERATUR

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BURKHARD KOSTREWA
aus Recklinghausen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

1.Gutachter: Prof.Dr.rer.nat. Karl-Oskar Mosebach

2.Gutachter: Prof.Dr.rer.nat. Nicolas Liappis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof.Dr. F.Zilliken

Druck: R.Schwarzbold
Geltorfstr.52
5305 Witterschlick
b. Bonn

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	8
2.	Die parenterale Ernährung in der Sicht der gegenwärtigen Fachliteratur	9
2.1.	Die Testverfahren zur Beurteilung der Verwertung infundierter Aminosäurengemische	9
2.1.1.	Stickstoff-Bilanz	9
2.1.1.1.	Methodik	9
2.1.1.2.	Beeinflussung der N-Bilanz	11
2.1.1.3.	Klinische Praxis der N-Bilanzbestimmung	12
2.1.1.4.	Kritik der N-Bilanz-Analytik	14
2.1.2.	Harnstoff-Stickstoffspiegel im Blut	14
2.1.3.	Beurteilung der Eignung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen anhand von Konzentrationsänderungen der freien Aminosäuren im Blut	15
2.1.3.1.	Ermittlung der Normmuster der freien Aminosäuren im Blut	15
2.1.3.2.	Physiologische und pathophysiologische Variationsbreite der Aminosäurenmuster	17
2.1.3.2.1.	Alter und Geschlecht	17
2.1.3.2.2.	Veränderungen des Plasma- bzw. Serumaminosäurenmusters bei Mangelernährung und traumatischen Einflüssen	24
2.1.3.3.	Zur Problematik der Anwendung von Normmustern bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung spezieller Aminosäurenlösungen	33
2.1.4.	Pharmakokinetisches Verhalten von infundierten Aminosäurengemischen	38
2.1.5.	Beeinflussung von Narbenbildung und Wundheilung durch parenterale Zufuhr von Nährstoffen	40
2.1.5.1.	Reißfestigkeit des Narbengewebes	40
2.1.5.2.	Hydroxyprolingehalt des Narbengewebes	41
2.1.6.	Beurteilung des Muskelproteinstoffwechsel anhand der Urinausscheidung von 3-Methylhistidin.	41
2.1.6.1.	Stoffwechsel des 3-Methylhistidins	42
2.1.6.2.	Einflüsse auf die 3-Methylhistidin-Ausscheidung im Urin(Nahrungsrestriktion,Hyperkatabolie)	42

2.1.6.3.	Die 3-Methylhistidin-Ausscheidung als Kriterium des Einflusses parenteral zugeführter Nährstoffe auf den Muskelproteinstoffwechsel	43
2.1.7.	Intrazelluläre Aminosäurenkonzentrationen	44
2.1.7.1.	Intraerythrozytäre Aminosäurenkonzentrationen .	44
2.1.7.2.	Intramuskuläre Aminosäurenkonzentrationen	48
2.1.8.	Beurteilung des Turnovers der Gesamtproteine mit Hilfe radioaktiv markierter Aminosäuren ...	50
2.1.9.	Beurteilung des Proteinstoffwechsels durch Screening der Plasmaproteine	57
2.1.9.1.	Gesamteiweißkonzentration	58
2.1.9.2.	Immunglobuline	59
2.1.9.3.	Albumin	60
2.1.9.3.1.	Beeinflussung des intravasalen Albuminpools ...	60
2.1.9.3.2.	Veränderungen des extravasalen Albuminpools ...	61
2.1.9.4.	Serumtransferrin	63
2.1.9.5.	Komplementsystem	64
2.2.	Die Auseinandersetzung um das optimale Aminosäurenmuster in der Nährlösung	66
2.2.1.	Indikationen für die Zufuhr von Aminosäurenlösungen in der Kinderheilkunde	66
2.2.2.	Proteinhydrolysate in der Ernährungstherapie bei Kindern	73
2.2.2.1.	Quantitative Ungenauigkeiten bei der Angabe des Aminosäurengehaltes der Infusionslösungen	73
2.2.2.2.	Peptid- und Ammoniakgehalt der Proteinhydrolysate	75
2.2.2.3.	Störungen des normalen Aminosäurenmusters im Blut durch die Zufuhr von Proteinhydrolysaten..	76
2.2.2.4.	Hyperammonämie als Folge einer Infusion von Proteinhydrolysaten	77
2.2.3.	Die Problematik der sogenannten essentiellen Aminosäuren in der Früh- und Neugeborenenperiode	80
2.2.4.	Konzeption spezieller Aminosäurenlösungen in der Kinderklinik	86

2.2.5. Die Entwicklung von L-Aminosäurenlösungen für die parenterale Ernährung Erwachsener 101
2.2.5.1. Bedarfsadaptierte Aminosäurenlösungen 101
2.2.5.2. Utilisationsadaptierte Aminosäurenlösungen ... 105
2.2.5.3. Aminosäurenlösungen in Anlehnung an das Aminosäurenmuster eines Kartoffel-Ei-Gemisches 108
2.2.6. Vergleich der verschiedenen Aminosäurenlösungen bei der parenteralen Ernährung gesunder Probanden 110
2.2.7. Die bedarfsadaptierten,utilisationsadaptierten und KE-Aminosäurenlösungen in der parenteralen Ernährung während der postoperativen Phase ... 119
2.2.8. Die Problematik des Zufuhrweges (oral,parenteral) hinsichtlich des Bedarfs einzelner Aminosäuren 125
2.2.9. Die parenterale Aminosäurenzufuhr bei akutem Nierenversagen 131

2.3. Die Suche nach den geeigneten Kalorienträgern in Kombination mit den Aminosäurengemischen .. 139
2.3.1. Die Kohlenhydratzufuhr im Rahmen der vollständigen parenteralen Ernährung 139
2.3.1.1. Stoffwechsel von Glukose, Fruktose, Sorbit und Xylit 139
2.3.1.2. Nebenwirkungen bei der Zufuhr einzelner Kohlenhydrate 143
2.3.1.3. Vermeidung der Nebenwirkungen durch die Infusion von Kohlenhydrat-Kombinationslösungen ... 155
2.3.2. Umstrittene Vorteile einer Gabe von Kohlenhydrat-Kombinationen gegenüber der alleinigen Verabreichung von Glukose 158
2.3.2.1. Technische Vorteile 158
2.3.2.2. Die sogenannte insulinunabhängige Verwertung der Glukoseersatzzucker 159
2.3.2.3. Verbesserung der Glukoseverwertung 164
2.3.2.4. Stickstoffsparender Effekt 174
2.3.3. Die kombinierte Zufuhr von Glukose und Insulin

	als Alternative zu der Infusion von Kohlenhydratmischungen	178
2.3.4.	Fettemulsionen bei der totalen parenteralen Ernährung	181
2.3.4.1.	Zusammensetzung von Fettemulsionen	181
2.3.4.2.	Fettemulsionen als Lieferanten von essentiellen Fettsäuren	182
2.3.4.3.	Fettemulsionen als Energiedonatoren	188
2.3.4.3.1.	Elimination der verabreichten Fette aus der Blutbahn	189
2.3.4.3.2.	Methoden zur Bestimmung der Verwertung infundierter Fettemulsionen	193
2.3.4.4.	Indikationen und Dosierungsrichtlinien für die Zufuhr von Fettemulsionen	197
2.3.4.5.	Das Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis bei der Zufuhr von Nichtproteinkalorien	199
2.3.4.6.	Nebenwirkungen bei Infusionen von Fettemulsionen	205
2.4.	Die Bemühungen um weitere Steigerung der Proteinbiosynthese durch Zusatzbehandlungen	211
2.4.1.	Verabreichung von Anabolika	211
2.4.2.	Zufuhr von Wachstumshormon	214
2.4.3.	Zufuhr von Insulin	217
2.4.4.	Veränderungen der Umgebungstemperatur	219
2.5.	Die Beeinträchtigung der Aminosäurenverwertung infolge gestörten Endokriniums (Trauma)	219
2.5.1.	Der posttraumatische Proteinstoffwechsel	220
2.5.2.	Hormonelle Einflüsse bei der Entstehung der posttraumatischen Proteinkatabolie	221
2.5.2.1.	Veränderungen der Insulinsekretion und -wirksamkeit	222
2.5.2.1.1.	Hemmung der Insulinsekretion	222
2.5.2.1.2.	Verminderte periphere Insulinwirksamkeit	224
2.5.2.2.	Sekretionsraten und Plasmakonzentrationen Insulin-antagonistisch wirkender Hormone	228

2.5.2.2.1. Wachstumshormon 228
2.5.2.2.2. ACTH und Glukokortikoide 229
2.5.2.2.3. Glukagon und der Insulin:Glukagon-Quotient ... 230
2.5.2.2.4. Katecholamine 234
2.5.2.3. Wirkungen einzelner Hormone auf den Proteinstoffwechsel 235
2.5.2.3.1. Proteinanabol wirkende Hormone 235
2.5.2.3.2. Proteinkatabol wirkende Hormone 236
2.5.3. Theorien über die Entstehungsursache der posttraumatischen Proteinkatabolie 240

2.6. Posttraumatische Störungen des Glukosemetabolismus 243
2.6.1. Hormonelle Einflüsse 243
2.6.2. Manifestation des posttraumatisch gestörten Glukosestoffwechsels 248
2.6.2.1. Verminderte Glukosetoleranz und erhöhte Nüchternglukosespiegel 248
2.6.2.2. Erhöhte Glukoneogenese 249
2.6.2.3. Posttraumatische Störung des Glykogenstoffwechsels 254

2.7. Die "protein-sparing therapy" - Ein Weg zur Verminderung der posttraumatischen Proteinkatabolie?..... 256
2.7.1. Theoretische Überlegungen 256
2.7.2. Klinische Ergebnisse der "protein-sparing therapy" 259

3. Schlußbetrachtung 274

Literaturverzeichnis 275

Lebenslauf 346

1. Einführung

Während der letzten Jahre hat sich weltweit die Bereitschaft durchgesetzt,nach schweren Eingriffen,Unfällen oder bei kritischen Erkrankungen verschiedenster Genese eine vollständige parenterale Ernährung durchzuführen.Bezüglich der Technik,insbesondere der Applikationsart,gibt es auch kaum noch Probleme. Wegen häufiger Fehlschläge bei der intravenösen Nahrungszufuhr - sei es in Form eines fehlenden Nährerfolges oder in Form von unerwünschten Nebenwirkungen - ist es jedoch notwendig geworden,die Nährlösungen an die wichtigsten Krankheitsbilder anzupassen.Nierenkranke,Leberkranke,Schwerverletzte usw. bedürfen jeweils spezifischer Nährstoffgemische.Außerdem sind bei der Nahrungszufuhr die altersabhängigen Unterschiede zu berücksichtigen.Das bezieht sich insbesondere auf die Aminosäurenprofile der Lösungen.Auch die Fragen nach geeigneten Kalorienträgern und zweckmäßigen flankierenden Maßnahmen sind bei kaum einer Krankengruppe befriedigend beantwortet.Ganz besonders belastet jedoch das Fehlen überzeugender,vor allem schneller und treffsicherer Testverfahren zur Beurteilung des Nährerfolges einer in Erprobung befindlichen Infusionslösung.

Da im eigenen Arbeitskreis Erhaltungslösungen für die vollständige parenterale Ernährung von Patienten mit Verletzungen unterschiedlicher Schweregrade (Polytrauma,Verbrennungen etc.) entwickelt werden,war es sinnvoll,sich durch eine literarische Arbeit einen Überblick darüber zu verschaffen,welche Probleme bei anderen Forschergruppen auftreten und welche Wege zu ihrer Überwindung beschritten werden.

Schon bei Aufnahme der Studie war klar,daß diese Aufgabe nur sinnvoll angegangen werden kann,wenn den vielschichtigen endokrinen Dysregulationen besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird, weil sie mit und neben den Schockphänomänen fast durchweg für die besondere pathophysiologische Situation verantwortlich sind.

2. Die parenterale Ernährung in der Sicht der gegenwärtigen Fachliteratur

2.1. Die Testverfahren zur Beurteilung der Verwertung infundierter Aminosäurengemische

2.1.1. Stickstoff-Bilanz

Die Stickstoff-Bilanz-Methode stellt die am häufigsten angewendete Methode zum Studium der Verwertung oral bzw. parenteral zugeführter Proteinbausteine dar (Kofranyi et al. 1964, Bansi et al.1964,Jürgens et al.1966,Johnston et al.1969,Deckner et al.1970,Jekat 1974,Quirin et al. 1973/4 a,b, Schmidt 1971, Dolif und Jürgens 1971,Carstensen et al.1972,Abrahamson et al. 1972,Josephson et al.1972,Tweedle et al.1973,Loirat et al.1975, Garza et al.1976,Semler et al.1976,Ammedik et al.1976,Caldwell et al.1977,Henze et al.1978).

2.1.1.1. Methodik

Eine Bilanz ist definiert als die Differenz zwischen den Beträgen der Ein- und Ausfuhr einer Substanz innerhalb der Zeitspanne t:

$$\text{Bilanz} = \frac{\text{Einfuhr} - \text{Ausfuhr}}{t}$$

Bei der parenteralen Ernährung werden die Proteinbausteine in Form von Proteinhydrolysaten bzw. Aminosäurengemischen zugeführt.Die Höhe der N-Zufuhr läßt sich relativ einfach ermitteln, indem man den Stickstoffgehalt der Infusionslösung bestimmt. Schwierigkeiten bereiten die Ermittlungen der N-Ausscheidungen (Haut,Hautanhangsgebilde,Schweiß,Faeces,Wundsekret).

Die N-Abgabe mit der menschlichen Haut beträgt bei normaler Umgebungstemperatur und normaler Betätigung beim Mann 232 mg N/m^2 Körperoberfläche/Tag und bei der Frau 105 mg N/m^2 Körperoberfläche/Tag (Kraut und Müller-Wecker 1960).Die N-Abgabe durch Haare und Nägel wird mit 14 mg/m^2 Körperoberfläche angegeben (Voit 1930 zit. nach Kraut und Müller-Wecker 1960).

Die N-Ausscheidungen mit den Faeces müssen bei exakten N-Bilanzuntersuchungen ebenfalls mitbestimmt werden.Auf diese Tatsache weisen Knauff et al. (1969) ausdrücklich hin.Sie konnten in ihren Untersuchungen zeigen,daß beim Übergang von der oralen zur parenteralen N-Zufuhr die N-Ausscheidungen mit den Faeces um 50-80 % abnahmen.Bei der Umstellung von der parenteralen zur oralen N-Zufuhr wurde in einzelnen Fällen eine Zunahme der fäkalen N-Verluste bis zum 10fachen der während der parenteralen Ernährung gemessenen Werte beobachtet.

In einigen Studien wird zur Bilanzvereinfachung die fäkale N-Ausscheidung mit 1 g N/Tag in Rechnung gestellt (Bansi et al.1964,Jürgens et al.1966,Jürgens und Dolif 1968).Schröter und Jekat (1974) berücksichtigen die N-Ausscheidungen mit der Haut und den Faeces mit 1,5 g N/Tag.In anderen Arbeiten blieben die Kot-N-Ausscheidungen völlig unberücksichtigt (Mayer et al. 1969,Tweedle et al. 1973).

Relativ einfach ist die Ermittlung der N-Ausscheidung mit dem Urin.Voraussetzung ist die Funktionsfähigkeit der Nieren.Diese ist jedoch nach Traumen bzw. Operationen oftmals eingeschränkt, so daß sich bei diesem Patientengut,für welches die parenterale Ernährung indiziert ist,eine exakte N-Bilanzierung nicht durchführen läßt.Daneben besteht bei diesen Patienten eine fast unüberwindliche Schwierigkeit,die N-Verluste durch Eiterungen, Fistelbildungen,Wundsekretion etc. exakt zu erfassen.

Bei Einhaltung strenger Kriterien sind N-Bilanzierungen an Stoffwechselgesunden mit einer Fehlerbreite von $\pm$ 1,5 % durchzuführen (Kofranyi und Jekat 1964).Quirin et al. (1973/4a)geben bei ihren Untersuchungen an gesunden Freiwilligen eine Fehlerbreite von $\pm$ 5 % an.Aus den oben genannten Gründen ist bei operierten/traumatisierten Patienten mit einer wesentlich höheren Fehlerbreite zu rechnen,wobei infolge der Nichtbeachtung von N-Verlusten mit den Faeces und/oder Wundsekretion die Bilanzen zur positiveren Seite tendieren.

Früh- und Neugeborene befinden sich in einer Wachstumsperiode, die unter anderem dadurch gekennzeichnet ist,daß die proteinanabolen Vorgänge überwiegen.In dieser Wachstumsphase sind positive N-Bilanzen physiologisch.Daraus resultiert,daß die N-Bi-

lanz als Methode zum Vergleich unterschiedlicher Aminosäurenlösungen in ihrer Aussagefähigkeit eingeschränkt ist (Jürgens et al. 1973).

2.1.1.2. Beeinflussung der N-Bilanz

Es ist bekannt,daß eine adäquate Kalorienzufuhr für die Verwertung von Aminosäuren zur Proteinbiosynthese notwendig ist. Dabei spielt das Verhältnis von Nichtprotein- zu Proteinkalorien eine wichtige Rolle.

Mayer et al.(1969) konnten bei Magenoperierten nachweisen,daß bei identischer N-Zufuhr (160 mg N/kg KG/Tag) die Verabreichung von 30 Kcal/kg KG/Tag signifikant bessere N-Bilanzergebnisse erbrachte als eine Kalorienzufuhr von nur 10 Kcal/kg KG/Tag.Johnston und Mitarbeiter (1966) konnten an operierten Patienten zeigen,daß bei gleichbleibender N-Zufuhr (0,18 g N/kg KG/Tag) die N-Bilanz durch eine Kalorienzufuhr von 47 Kcal/kg KG/Tag gegenüber einer Kalorienzufuhr von 5 Kcal/kg KG/Tag signifikant verbessert wurde.

Wei-Jao Chen et al. (1974) untersuchte im Tierexperiment und bei Kindern den Einfluß unterschiedlicher Kalorienzufuhren auf die N-Ausscheidungen im Urin und den Harnstoff-N-Spiegel im Blut.Bei gleichhoher parenteraler N-Zufuhr (in Form des L-Aminosäurengemisches Sohamin G) bewirkte eine Erhöhung der Kalorienzufuhr einen Abfall der Harnstoff-N-Konzentration im Blut und eine Verminderung der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin.Je mehr Nichtproteinkalorien zugeführt wurden,desto weniger wurden die verabreichten Aminosäuren zu Harnstoff abgebaut.Aufgrund ihrer Untersuchungen kommen die Autoren zu dem Ergebnis,daß zur Verwertung von 1 g N,in Form des Sohamin G,für die Proteinbiosynthese ungefähr 425 Nichtproteinkalorien notwendig sind.

Van Way et al. (1975) konnten bei der parenteralen Ernährung Operierter nur bei gleichzeitiger Zufuhr von mindestens 8 g N/Tag (Aminosäurenlösung:FreAmine bzw. VeiAmine) und mindestens 1800 Kcal/Tag ausgeglichene bzw. positive N-Bilanzen erzielen.

Aus mehreren Untersuchungen geht hervor,daß nicht nur die ab-

solute Höhe der Nichtproteinkalorienzufuhr,sondern auch ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung (Fettemulsionen, Kohlenhydrate) eine Rolle für die N-Bilanz spielen (Mayer et al. 1969,Long et al.1975,1977a,Wolfe et al.1977).Dies bedeutet,daß man bei Untersuchungen verschiedener Aminosäurenlösungen mittels der N-Bilanzmethodik die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien und das Nichtprotein- zu Proteinkalorienverhältnis konstant halten sollte,eine Forderung,die in einigen Untersuchungen nicht erfüllt wird (z.B. Carstensen et al.1972,Schröter und Jekat 1974).

Es wurde vielfach nachgewiesen,daß bei jeweils gleicher Stickstoff- und Nichtproteinkalorienzufuhr die N-Bilanzen abhängig sind von dem Aminosäurenmuster der jeweils verwendeten Infusionslösung (Bansi et al.1964,Jürgens und Dolif 1968,Knauff et al.1969,Deckner et al.1970,Dolif und Jürgens 1971,Quirin et al. 1973/4 a,b,Müller-Wecker und Kofranyi 1973,Tweedle et al.1973, Long et al.1974,Jürgens et al.1978).Dabei entspricht diejenige Aminosäurenlösung,mit der bei geringster Gesamt-N-Zufuhr ausgeglichene N-Bilanzen erzielt werden können,in ihrer Zusammensetzung am besten dem Aminosäurenbedarf des menschlichen Organismus.Über die Ergebnisse,die hinsichtlich der Konzeption von Aminosäurenlösungen erzielt wurden,wird im zweiten Hauptabschnitt berichtet.

Weiterhin wird die N-Bilanz durch Operationen,Verbrennungen, Traumen oder andere Streßfaktoren entscheidend beeinflußt (s. Kapitel 2.5.).

2.1.1.3. Klinische Praxis der N-Bilanzbestimmung

Die oben genannten Punkte machen deutlich,daß bei N-Bilanzuntersuchungen eine strenge Standardisierung erfolgen muß.Von der "International Society of Parenteral Nutrition" wurden daher Empfehlungen für derartige standardisierte klinische Prüfungen von L-Aminosäurengemischen erarbeitet (Bässler et al. 1970).Danach sollte in einer 10-14 tägigen Vorperiode unter oralen Ernährungsbedingungen für eine mindestens 2-3 Tage dauern-

de konstante Einstellung der N-Bilanz gesorgt werden.In der daran anschließenden Hauptperiode sollten die zu testenden Aminosäurengemische parenteral verabreicht werden,wobei die Höhe der Proteinzufuhr (N-Zufuhr) derjenigen der Vorperiode entsprechen sollte.Die Nichtproteinkalorien sollten in Form von Kohlenhydraten und Fetten auf oralem Wege verabreicht werden. Die Kalorienanzahl sollte dabei der Höhe des Grundumsatzes plus 10-30 % entsprechen.Gleichzeitig wird in diesen Empfehlungen darauf hingewiesen,daß z.B. bei Frauen die unterschiedlichen Zyklusphasen beachtet werden müssen.

Vor allem die erste Forderung,die Einstellung eines steady states der N-Bilanz in einer oralen Vorperiode,ist bei operierten bzw. traumatisierten Patienten nicht zu erfüllen.Auch bei der exakten Bestimmung der ausgeschiedenen N-Mengen ergeben sich bei einem solchen Patientengut Schwierigkeiten.

Einige Autoren führten eine Modifizierung der N-Bilanzversuche durch,indem sie bei Stoffwechselgesunden durch eine völlige Nahrungsrestriktion (Quirin et al. 1973/4 b) bzw. eine unzureichende N-Zufuhr (Abrahamson et al. 1972) negative N-Bilanzen und eine Proteindepletion erzeugten.Anschließend wurden verschiedene L-Aminosäurenlösungen infundiert.Quirin et al. (1973/4 b) konnten bei den N-Bilanzen signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der verwendeten Aminosäurenlösung feststellen.Diejenigen Patienten,die eine Aminosäurenlösung mit einem hohen Anteil an essentiellen Aminosäuren erhielten,zeigten leicht positive N-Bilanzen,während die Patienten,denen eine Lösung mit einem geringeren Anteil an essentiellen Aminosäuren verabreicht worden war,negative N-Bilanzen aufwiesen.Bei Zuständen von Proteinmangelernährung scheint ein erhöhter Bedarf an essentiellen Aminosäuren zu bestehen (Quirin et al.1973/4 b,Abrahamson et al. 1972).Diese Untersuchungen berücksichtigen jedoch nur einen der beiden Faktoren,die bei einem traumatisierten Patienten mit eingeschränkter oraler Nahrungsaufnahme zu einer Negativierung der N-Bilanz führen.Aussagen darüber,ob ein bei Proteinmangelzuständen optimales Aminosäurengemisch auch bei Streßsituationen den Aminosäurenbedarf in geeigneter Weise deckt,können aufgrund

jener Untersuchungen nicht gemacht werden (Quirin et al. 1973/4 b,Abrahamson et al. 1972).

2.1.1.4. Kritik der N-Bilanz-Analytik

Mit Hilfe der N-Bilanz können nur summarische Aussagen über den Proteinstoffwechsel getroffen werden.Bei Vorliegen einer positiven N-Bilanz,wenn also die N-Ausscheidungen kleiner sind als die N-Zufuhr,können keine exakten Angaben darüber gemacht werden,wieviel des retinierten Stickstoffs tatsächlich zur Proteinbiosynthese verwendet worden ist.Positive N-Bilanzen können z.B. durch eine infolge verminderter Nierenleistung eingeschränkten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen vorgetäuscht werden. Daher muß die Nierenfunktion beobachtet werden (Bansi et al. 1964).Daneben ist auf einen Anstieg der N-haltigen Aminosäurenabbauprodukte im Blut zu achten (z.B. Harnstoffkonzentration). Weiterhin könnte eine Zunahme der intrazellulären Aminosäurenkonzentration denkbar sein (Josephson et al. 1972).Auch dies führt zu einer Retention von Stickstoff,ohne daß eine Proteinbiosynthese stattgefunden hat.

Ausgeglichene N-Bilanzen liegen dann vor,wenn N-Zufuhr und N-Ausscheidung gleich sind.Negative N-Bilanzen,d.h. Stoffwechselsituationen,bei denen die N-Ausfuhr größer ist als die Zufuhr, deuten darauf hin,daß die Proteinanabolie vermindert bzw. die Proteinkatabolie erhöht ist.Diese negativen N-Bilanzen können bei der parenteralen Verabreichung von Aminosäurengemischen Folge eines oder mehrerer der schon oben erwähnten Faktoren sein, Streßsituation,unzureichende Nichtproteinkalorienzufuhr,quantitativ und qualitativ unzureichende Aminosäurenzufuhr.Diese verschiedenen,die N-Bilanz beeinflussenden Faktoren sind bei einem operierten bzw. traumatisierten Patientengut nur sehr schwer voneinander abgrenzbar.Daneben schränken die methodischen Schwierigkeiten hinsichtlich der Bestimmung der N-Ausscheidung bei Traumatisierten die Anwendbarkeit der N-Bilanzuntersuchung zur Testung von Aminosäurenlösungen ein.

2.1.2. Harnstoff-Stickstoffspiegel im Blut

Eine weitere Methode zur Beurteilung der Verwertung parente-

ral zugeführter Aminosäurenlösungen für die Proteinbiosynthese wird von einer sowjetischen Autorengruppe vorgeschlagen (Kremer und Mitarbeiter 1976).Bei der Infusion von Aminosäurenlösungen sollte der Anstieg der Harnstoff-Stickstoffspiegel (Differenz zwischen Harnstoffspiegel vor und nach Infusion der Aminosäuren) im Blut bestimmt werden.Die Autoren konnten zeigen, daß der Anstieg der Harnstoffkonzentration im Blut bei ausreichender Nichtproteinkalorienzufuhr abhängig von der Aminosäurenzusammensetzung der Lösung war.Diejenige Infusionslösung,die dem Bedarf an Aminosäuren für eine optimale Proteinbiosynthese am besten entsprach,zeigte den geringsten Anstieg der Harnstoff-N-Konzentration im Blut.Diese Mehtode ist nach Ansicht von Kremer zur Testung von Aminosäurenlösungen besser geeignet als die übliche N-Bilanzierung.

2.1.3. Beurteilung der Eignung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen anhand von Konzentrationsänderungen der freien Aminosäuren im Blut

Ein weiteres Kriterium,das zur Beurteilung von parenteral zugeführten Aminosäurenlösungen herangezogen wird,ist das Verhalten des Aminosäurenmusters in Plasma,Serum bzw. Blut (Knauff et al. 1966,Dolif und Jürgens 1968,1970,1971,Miller et al. 1974 a, Lindblad et al. 1977,Henze et al. 1978,Dölp et al. 1978 b,Holzki 1978).

2.1.3.1. Ermittlung der Normmuster der freien Aminosäuren im Blut

Bei der Ermittlung von Aminosäurenspektren im Blut müssen tageszeitliche Schwankungen in Betracht gezogen werden.Nach Untersuchungen von Wurtmann et al. (1968) erreichen die Konzentrationen von Tyrosin,Phenylalanin und Tryptophan um 2^{00} nachts die niedrigsten,um 10^{30} morgens die höchsten Konzentrationen.Die im Tagesverlauf größten prozentualen Konzentrationsveränderungen waren bei Tyrosin,Tryptophan,Phenylalanin,Methionin,Cystein und Isoleuzin zu beobachten.Dagegen besaßen die übrigen Aminosäuren

nur eine geringe Tendenz zur Konzentrationsänderung.Die Ursachen für diese Konzentrationsschwankungen sind unklar.Möglicherweise spielen die im Tagesablauf schwankenden Glukokortikoid- und Insulinkonzentrationen eine Rolle.Zur Ausschaltung dieses Faktors sollten Aminosäurenbestimmungen in Blutproben erfolgen, die zur gleichen Tageszeit entnommen wurden (Armstrong und Stave 1973 a).Beim Vergleich der Aminosäurenkonzentrationen in Serum und Plasma stellten Armstrong und Stave (1973 a)fest,daß die Aminosäurenkonzentrationen im Serum deutlich höher waren als im Plasma.Dabei waren die Konzentrationen im Serum für die einzelnen Aminosäuren unterschiedlich höher als im Plasma.Die Autoren empfehlen,für die Untersuchungen des Aminosäurenspektrums Plasma zu verwenden.Hingegen konnten Bürger und Wolf (1976) bei vergleichenden Aminosäurenbestimmungen im Serum bzw. Plasma,bis auf zwei Ausnahmen,keine signifikanten Unterschiede feststellen.Zystin wies im Serum höhere Konzentrationen als im Plasma auf.Diese Aminosäure konnte nur in Blutproben bestimmt werden,die nicht älter als 4 Tage waren.Die Glutaminkonzentration stieg bei längerem Aufbewahren von Serumproben an,eine Beobachtung,die auch Armstrong und Stave (1973 a) machten.

Andere Autoren führen die Untersuchungen über trauma- bzw. infusionsbedingte Veränderungen des Aminosäurenspektrums im Vollblut durch (Wedge et al. 1976,Anderson et al.1974).Weiterhin ist bei der Bestimmung von Aminosäurenkonzentrationen von Bedeutung, ob es sich bei den entnommenen Blutproben um arterielles,venöses oder kapilläres Blut handelt.Kapillarblut ist nach Ansicht von Bürger et al. (1975) nicht zur Bestimmung von infusionsbedingten Veränderungen des Aminosäurenpatterns geeignet,da sich während der Infusion extravasal erhöhte Aminosäurenkonzentrationen einstellen.Wong und Pildes (1974) bestimmten in ihren Untersuchungen über die infusionsbedingten (i.v. FreAmine) Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns die Aminosäurenkonzentrationen im Kapillarblut.Diese Ergebnisse sind daher nicht vergleichbar mit denen anderer Autoren (z.B. Das und Filler 1973),die,bei parenteraler Zufuhr derselben Aminosäurenlösung,die Konzentrationsveränderungen im Plasma venöser Blutproben bestimmten.

2.1.3.2. Physiologische und pathophysiologische Variationsbreite der Aminosäurenmuster

2.1.3.2.1. Alter und Geschlecht

Die qualitative und quantitative Beurteilung verschiedener Aminosäurenlösungen erfolgt derart,daß die während oder nach der Infusion der Aminosäurengemische,d.h. in einem steady state,ermittelten Plasma- bzw. Serumaminosäurenkonzentrationen mit einem "Normaminosäurenmuster" verglichen werden.Von entscheidender Bedeutung ist die Ermittlung geeigneter "Normaminosäurenpattern".Dabei müssen neben den oben erwähnten Punkten die altersabhängigen Veränderungen des Plasma- bzw. Serumaminosäurenspektrums berücksichtigt werden.

Neugeborenenperiode

Bei der Bestimmung von Vergleichsaminosäurenmustern während der Neugeborenenperiode ist zu beachten,welches Blut zur Ermittlung gewählt wird,Blut aus einer peripheren Vene,aus der Nabelvene oder der Nabelarterie.Die Wahl des Nabelvenenblutes zur Ermittlung eines Normaminosäurenmusters ist umstritten (Dolif und Jürgens 1973,Pohlandt 1975,Ghadimi 1975,Bürger und Wolf 1976).

Cockburn et al. (1970) bestimmten in Blutproben,die während der 15.-20. Schwangerschaftswoche aus der Nabelarterie entnommen worden waren,die fetalen Plasmaaminosäurenkonzentrationen. Diese waren deutlich höher als die im mütterlichen Plasma gemessenen Aminosäurenspiegel.

Das aus der Nabelvene unmittelbar nach der Geburt gewonnene Blut zeichnet sich durch eine relative Hyperaminoazidämie aus (Ghadimi und Pecora 1964 a,b,Lindblad und Bladesten 1967).Die Gesamtkonzentration aller freien Aminosäuren im Nabelvenenblut normaler Neugeborener betrug in den Untersuchungen von Lindblad und Baldesten (1967) 32,8 mg/100 ml,wohingegen die Gesamtkonzentration aller Aminosäuren im mütterlichen venösen Plasma fast um die Hälfte niedriger lag.Besonders deutlich waren die

Konzentrationsunterschiede bei Lysin,Taurin,Ornithin und Arginin. Die Konzentrationen dieser Aminosäuren betrugen im Nabelvenenblut das 3fache der im mütterlichen Plasma gemessenen Werte.Die übrigen Aminosäuren im fetalen Blut waren im Mittel um das 1,9fache höher.Ähnliche Beobachtungen machten auch Ghadimi und Pecora (1964 a,b).Die höheren Aminosäurenkonzentrationen im fetalen Kreislauf deuten darauf hin,daß durch die Plazenta ein aktiver Aminosäurentransport vom mütterlichen zum fetalen Kreislauf stattfindet.

Taurin wird zur Bildung von Gallensäuren benötigt.Die hohe Taurinkonzentration im Plasma des Nabelblutes wird als ein Zeichen des beim Feten reduzierten Leberstoffwechsels und der mangelnden Bildung von Gallensäuren gedeutet (Lindblad und Baldesten 1967).Die Ursache für die im fetalen Plasma vergleichsweise hohen Konzentrationen der am Harnstoffzyklus beteiligten Aminosäuren kann einmal die Unreife der am Krebs-Henseleit-Zyklus beteiligten Enzyme sein (Ghadimi und Pecora 1964 a),andererseits macht aber auch die während der intrauterinen Wachstumsperiode ständig stattfindende Proteinanabolie einen katabolen Abbau von Aminosäuren zu Harnstoff überflüssig (Lindblad und Baldesten 1967).

Bei Frühgeborenen sind die im Nabelvenenblut bestimmten Aminosäurenkonzentrationen höher als die bei Normalgeburten ermittelten Werte (Ghadimi und Pecora 1964 a).In einer weiteren Studie bestimmten Ghadimi und Pecora (1964 b) bei Früh- und Normalgeborenen die Plasmaaminosäurenkonzentrationen in Blutproben aus einer peripheren Vene und verglichen sie mit den Werten im Nabelvenenblut.Postnatal kam es zu einem stetigen Abfall der Plasmaaminosäurenkonzentrationen.Besonders deutlich war dies bei Lysin,Taurin und Threonin.Diese Aminosäuren erreichten in der 2. Lebenswoche Konzentrationen,wie sie bei älteren Kindern (4 Monate bis 2,5 Jahre) ermittelt wurden.Abgesehen von der größeren Variationsbreite der Plasmaaminosäurenkonzentrationen zeigte sich auch bei den Frühgeborenen ein solcher Abfall.Ausnahmen bildeten Prolin und Tyrosin.Prolin war nach der Geburt längere Zeit erhöht.Die Tyrosinkonzentration stieg bei den meisten Normalgeburten nach der Geburt weiter an.Besonders ausgeprägt

und langanhaltend war der Tyrosinanstieg bei den Frühgeborenen.Als Ursache hierfür wird die Unreife des Tyrosinhydroxylase-Systems angesehen.

Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (Lindblad und Baldesten 1969,Lindblad 1970).Bei postnatal für einige Stunden fastenden Normalgeborenen kam es im peripher-venösen Blut zu einem generellen Abfall der meisten Aminosäuren gegenüber den im Nabelblut bestimmten Werten.Nur Glyzin blieb hoch. Glutamin und Harnstoff stiegen an.Bei Frühgeborenen war außerdem ein Anstieg von Tyrosin und Taurin zu verzeichnen.Die deutlichsten Konzentrationsabnahmen waren bei den verzweigtkettigen Aminosäuren zu beobachten,die auf Werte abfielen,die bei älteren Kindern gemessen werden (Lindblad und Baldesten 1969).Bei längerer Nahrungsrestriktion (48 h) kam es zu einer weiteren Abnahme der Konzentrationen von Isoleuzin,Lysin und Alanin.Gleichzeitig war ein Anstieg der Glyzinkonzentration und des Ornithin/Arginin-Quotienten zu verzeichnen.Diese Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns sind charakteristisch für eine mangelnde Nahrungszufuhr (Lindblad 1970).Jener generelle Konzentrationsabfall der Aminosäuren im peripheren Blut gegenüber den im Nabelvenenblut ermittelten Werten wurde trotz zunehmender Brustmilchernährung während der ersten 3 Lebenstage beobachtet.Vor allem die Taurinkonzentration nahm sehr stark ab,da große Taurinmengen mit dem Urin ausgeschieden wurden.Hingegen zeigten Tyrosin, Prolin und Glutamin unter der oralen Muttermilchzufuhr keine abfallende Tendenz.Die Ursache für die hohen Prolinplasmaspiegel sehen die Autoren in dem relativ großen Prolingehalt der Muttermilch (Lindblad und Baldesten 1969).

Mestyan et al. (1969 a) untersuchten mit Hilfe der Papierchromatographie das Verhältnis der Gesamtkonzentration von Glyzin+Serin+Glutamin+Taurin zur Gesamtkonzentration von Leuzin+Isoleuzin+Valin+Methionin im Nabelvenenblut und im venösen Blut Neugeborener.Der am 1. Tag im venösen Blut bestimmte Quotient lag doppelt so hoch wie der im Nabelvenenblut ermittelte Wert (Nabelvenenblut unmittelbar nach der Geburt entnommen:1,4$\pm$0,2; peripheres Blut aus einer Vene:2,8+0,36).Die Zunahme des Quotienten war durch einen Anstieg der Gesamtkonzentration von

Glyzin+Serin+Glutamin+Taurin bei einem gleichzeitigen Abfall der Gesamtkonzentration von Leuzin+Isoleuzin+Valin+Methionin bedingt,was mit den oben genannten Ergebnissen übereinstimmt. Ab dem 2. Lebenstag wurde bei den untersuchten Neugeborenen eine Brustmilchernährung durchgeführt.Unter diesem physiologischen Ernährungsregimen erreichte der Quotient zwischen der 18.-30. Lebensstunde seinen höchsten Wert,um dann bis zum 5. Lebenstag auf 2 abzufallen.Dieses postnatale Verhalten der Plasmaaminosäuren wird von den Autoren als eine physiologische Umstellung des Neugeboren auf die extrauterinen Verhältnisse gedeutet (Mestyan et al. 1969 a,b).

Bürger und Wolf (1975) untersuchten die Aminosäurenkonzentrationen von Früh- und Neugeborenen im Nüchternserum während der ersten 4 Lebenswochen.Hypotrophe Neugeborene hatten signifikant niedrigere Glyzin- und Asparaginspiegel als hypotrophe Frühgeborene.Männliche Frühgeborene hatten gegenüber weiblichen niedrigere Asparagin-,Glutamin- und Leuzinspiegel.Frühgeborene mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht hatten signifikant niedrigere Phenylalanin- und Leuzinspiegel als Frühgeborene mit einem altersentsprechenden Geburtsgewicht.Während der ersten 3 Lebenswochen zeigte sich bei den meisten Frühgeborenen ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen von Threonin,Prolin,Alanin,Valin,Isoleuzin,Leuzin,Tyrosin,Lysin und Arginin.Von der 3. zur 4. Lebenswoche erfolgte ein genereller Abfall der Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternserum der Frühgeborenen.Die Ursache für den bei Frühgeborenen bis zur 3. Lebenswoche andauernden Anstieg und den anschließenden Abfall der Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternserum sehen die Autoren in der Umstellung des kindlichen Stoffwechsels auf extrauterine Verhältnisse.

Panteliadis und Mitarbeiter (1975) konnten bei Neugeborenen mit unterschiedlichem Körpergewicht (1450-5000 g) eine deutliche Altersabhängigkeit der Serumaminosäurenkonzentrationen feststellen.Vom 2. bis zum 30. Lebenstag stiegen die Konzentrationen von Threonin,Valin,Isoleuzin und Leuzin signifikant an.Nach dem 30. Lebenstag fielen die Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternserum wieder ab.

Pohlandt (1977) untersuchte die Plasmaaminosäurenkonzentratio-

nen im peripher-venösen Blut gestillter Neugeborener sowie die Plasmaaminosäurenspiegel in der Nabelschnurvene und -arterie bei Neugeborenen,die durch sectio caesarea entbunden wurden.Mit wenigen Ausnahmen waren die AS-Konzentrationen im Nabelvenenblut höher als im Blut der Nabelarterie.So waren die Konzentrationen von Glutamin,Glutaminsäure und Taurin in der Nabelarterie höher als in der Nabelvene,während Prolin keinen arterio-venösen Konzentrationsgradienten aufwies.Die beträchtlichen arterio-venösen Konzentrationsunterschiede von Lysin und Alanin werden von Pohlandt darauf zurückgeführt,daß der Fet diese glukoplastischen AS zur Energiegewinnung heranzieht.Ein Vergleich der AS-Konzentrationen in der Nabelarterie mit denen im venösen Blut muttermilchernährter Neugeborener zeigt,daß lediglich Alanin, Threonin,Taurin und Lysin postpartal stark abfielen. Alle anderen Aminosäurenkonzentrationen blieben entweder konstant oder zeigten einen nur geringen Anstieg.

Aus den angeführten Untersuchungen geht deutlich hervor,daß es während der postnatalen Periode zu zahlreichen Veränderungen des Plasma- bzw. Serumaminosäurenmusters kommt.Daraus resultiert die Schwierigkeit,ein geeignetes "Normaminosäurenpattern" für die Neugeborenenperiode zu finden.

Bei der Beurteilung infusionsbedingter Veränderungen des Serum- bzw. Plasmaaminosäurenspektrums bei reifen Neugeborenen müßten nach Ansicht von Pohlandt (1975,1977) die Plasmaaminosäurenkonzentrationen zum Vergleich herangezogen werden,die bei reifen Neugeborenen mit einem physiologischen Ernährungsregimen,d.h. mit Muttermilchernährung,gemessen werden.

Umstritten ist die Wahl eines geeigneten Aminosäurenvergleichsmusters zur Konzeption von Aminosäurenlösungen für Frühgeborene. Pohlandt (1975) vertritt die Ansicht,daß bei Frühgeborenen die Aminosäurenzufuhr bis zum errechneten Ende der Schwangerschaft den intrauterinen Verhältnissen angepaßt werden sollte.Eine für die parenterale Ernährung Frühgeborener konzipierte Aminosäurenlösung sollte qualitativ und quantitativ so zusammengestellt sein,daß bei ihrer Infusion unter steady state Bedingungen intrauterine Aminosäurenkonzentrationen im Blut erzielt werden.

Daher wählte Pohlandt (1975) bei seinen Untersuchungen über die infusionsbedingten Veränderungen der Plasmaaminosäurenkonzentrationen Frühgeborener die von Cockburn et al. (1970) während der Fetalperiode im Nabelarterienblut bestimmten Aminosäurenkonzentrationen als Vergleichswerte.Ghadimi (1975) zog bei der Konzeption seiner Aminosäurenlösung für die Frühgeborenen als Vergleichsmuster das Aminosäurenpattern des Nabelvenenblutes heran.

Andere Autoren hingegen (Dolif und Jürgens 1973,Panteliadis et al. 1975,Bürger und Wolf 1976) halten die Wahl des Nabelblutes zur Ermittlung eines "Normaminosäurenmusters" für ungeeignet,da postpartal zahlreiche Stoffwechselumstellungen im menschlichen Organismus stattfinden,die u.a. zu den oben erwähnten Veränderungen des Musters der freien Aminosäuren führen. Die Konsequenzen,die sich aus der Wahl unterschiedlicher "Normaminosäurenmuster" für die Empfehlungen hinsichtlich der wünschenswerten Aminosäurenzufuhr bei Früh- und Neugeborenen ergeben,werden im Kapitel 2.2.4. erörtert.

Das Aminosäurenspektrum im Plasma bzw. Serum von Kindern und Erwachsenen

Liapis und Jäkel (1974) bestimmten bei gesunden Kindern im Alter zwischen 5 und 15 Jahren die Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternserum.Beim Vergleich der Aminosäurenspiegel der jüngeren Kinder (5-10 J.) mit denen der älteren ergaben sich nur hinsichtlich der Taurin-,Arginin- und Ornithinkonzentrationen signifikante Unterschiede.Die Taurinkonzentration war bei den jüngeren Knaben höher als bei den älteren.Dagegen war die Konzentration von Arginin bei den älteren Knaben signifikant höher als bei den jüngeren.Bei den Mädchen zeigten die jüngeren statistisch signifikant höhere Ornithinspiegel als die älteren.

Armstrong und Stave (1973 c) untersuchten bei Kindern (6-18 J.) und Erwachsenen (18-77 J.) die altersabhängigen Veränderungen der Aminosäurenspiegel im Nüchternplasma.Bei den Kindern nahm die Gesamtkonzentration aller Plasmaaminosäuren mit fortschreitendem Alter zu,wobei diese Zunahme bei Jungen deutlicher aus-

geprägt war als bei Mädchen.Die Autoren vermuten,daß dies mit den größeren Proteinreserven bei älteren Kindern zusammenhängt. Die vor der Blutentnahme notwendige nächtliche Fastenperiode führe bei den jüngeren Kindern wegen der geringen Proteinreserven zu einer relativ stärkeren Abnahme der Aminosäurenreserven als bei den älteren Kindern.Die bei Knaben deutlicher ausgeprägte Zunahme der Gesamtkonzentration aller Aminosäuren im Plasma könnte durch die bei Jungen stärker entwickelte Musukulatur bedingt sein.Damit stünden den Knaben,im Vergleich zu den Mädchen, größere Proteinmengen zur Aufrechterhaltung der Plasmaaminosäurenkonzentrationen während der nächtlichen Nahrungsrestriktion zur Verfügung.Bei den Jungen nahmen mit dem Alter die Plasmaspiegel von Valin,Isoleuzin,Leuzin und Phenylalanin statistisch signifikant zu,nicht hingegen bei den Mädchen und Erwachsenen.Mit Ausnahme der Frauengruppe stieg in allen anderen Gruppen die Prolinkonzentration mit zunehmendem Alter an.Zystin und Alanin waren die beiden einzigen Aminosäuren,die in allen Personengruppen eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Plasmaspiegel aufwiesen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Plasma- bzw. Serumaminosäurenpattern

Nach Untersuchungen von Armstrong und Stave (1973 b) haben Mädchen im Alter von 6-18 J. signifikant niedrigere Konzentrationen von Valin,Isoleuzin,Leuzin,Prolin,Phenylalanin,Lysin,Histidin und Tryptophan als ihre männlichen Altersgenossen.Liapis und Jäkel (1974) fanden bei 5-10 jährigen Mädchen im Nüchternserum signigikant höhere Lysin- und Histidinkonzentrationen als bei gleichaltrigen Knaben.Bei 10-15 jährigen Mädchen war nur Taurin gegenüber den Werten der Jungen dieser Altersgruppe signifikant erhöht.

Bei Erwachsenen (älter als 18 J.) existieren bei den meisten Plasmaaminosäuren geschlechtsspezifische Konzentrationsunterschiede.Männer haben mit Ausnahme von Threonin,Serin und Glyzin durchweg höhere Plasmaaminosäurenkonzentrationen als Frauen (Armstrong und Stave (1973 b).Troll et al. (1978 a) konnten diese Ergebnisse prinzipiell bestätigen.Lediglich Asparaginsäure,Arginin

und Glyzin hatten bei beiden Geschlechtern annähernd gleiche Konzentrationen.

2.1.3.2.2. Veränderungen des Plasma- bzw. Serumaminosäurenmusters bei Mangelernährung und traumatischen Einflüssen

Synderman et al. (1968) untersuchten bei Kindern (Alter 1-6 Monate) den Einfluß unterschiedlicher Proteinzufuhrraten (qualitativ und quantitativ gleichbleibende Nichtproteinkalorienzufuhr) auf das Aminosäurenpattern im Plasma.Als Kontrolle diente das Plasmaaminosäurenspektrum von etwa gleichaltrigen Kindern,die täglich 3-3,5 g Milchprotein/kg KG erhielten.Bei der niedrigsten Proteinzufuhr (1,1 g/kg KG/Tag) kam es schon nach zwei Tagen zu einem deutlichen Konzentrationsabfall der verzweigtkettigen Aminosäuren,von Lysin und Tyrosin.Die Plasmakonzentrationen von Threonin,Phenylalanin,Ornithin,Zystin und Prolin fielen ebenfalls ab,jedoch nicht in dem Ausmaß,wie die vorher genannten Aminosäuren.Dagegen war der Plasmaspiegel von Serin und in noch ausgeprägterem Maße der von Glyzin erhöht.Bei einer täglichen Proteinzufuhr von 1,3 und 1,5 g/kg KG waren ähnliche Veränderungen im Aminosäurenspektrum zu sehen.Erst bei einer Proteinzufuhr von 1,7 g/kg KG/Tag lagen die gemessenen Plasmaaminosäurenkonzentrationen im Bereich der Kontrollwerte.Lediglich Glyzin war deutlich erhöht,was die Autoren als Zeichen einer zu geringen Zufuhr von nichtessentiellen Aminosäuren deuten.

Auch Kinder mit Kwashiorkor zeigen ähnliche Veränderungen im Plasmaaminosäurenpattern (Pallida et al. 1971).Gegenüber normal ernährten Kindern hatten die an Kwashiorkor erkrankten signifikant erniedrigte Valin-,Isoleuzin-,Leuzin-,Zystin-,Tyrosin- und Phenylalaninspiegel.Dabei war der Konzentrationsabfall von Tyrosin sehr viel größer als der von Phenylalanin,woraus eine Erhöhung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten von 1,1 auf 2,76 resultierte.Während die Threonin- und Lysinkonzentration unverändert war,stieg die Histidinkonzentration signifikant an.Bei den nichtessentiellen Aminosäuren waren Arginin und Ornithin signifikant vermindert,während Serin,Glyzin und Glutaminsäure erhöht waren.

Adibi (1968) untersuchte den Einfluß einer völligen Nahrungskarenz bzw. einer kalorisch ausreichenden,aber proteinfreien Diät auf das Verhalten des Plasmaaminosäurenspektrums.Bei völliger Nahrungskarenz kam es in der ersten Woche zu einem vorübergehenden Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren.Im Verlauf der 2. Woche fielen diese Aminosäuren jedoch wieder auf ihre Ausgangskonzentration ab.Die Glyzinkonzentration war während der gesamten Versuchsdauer erhöht,während die Alaninkonzentration erniedrigt war.Bei Zufuhr der proteinfreien,kalorienreichen Kost kam es dagegen zu einem signifikanten Anstieg von Alanin und Glyzin.Alle übrigen Aminosäuren zeigten fast keine Konzentrationsänderungen,bis auf eine leichte Erniedrigung von Valin und einer ebenfalls nur geringfügigen Erhöhung der Glutaminsäure.Ähnliche Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Plasmaaminosäurenkonzentrationen bei völliger Nahrungsrestriktion bzw. parenteraler Zufuhr von hohen Glukosemengen konnten auch von Wolfe et al. (1977) erhoben werden.Felig et al. (1969) beobachteten bei 5-6 Wochen fastenden Personen während der ersten Woche einen Konzentrationsanstieg von Valin,Leuzin,Isoleuzin und Methionin.Nach 14 Tagen hatten diese Aminosäuren ihre Ausgangskonzentration wieder erreicht und fielen dann weiter ab. Glyzin,Threonin und Serin zeigten zunächst einen leichten Konzentrationsabfall.Ab dem 5. Tag war bei diesen Aminosäuren jedoch eine ständig steigende Tendenz zu beobachten.Die Lysin- und Taurinkonzentrationen blieben während der gesamten Versuchsperiode unverändert.Die übrigen Aminosäuren zeigten eine sofort nach Versuchsbeginn einsetzende,ständig abfallende Tendenz.Dabei wies Alanin den schnellsten und stärksten Konzentrationsabfall auf.

Im Zusammenhang mit den unten zu besprechenden posttraumatischen Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns interessieren besonders die schon nach kurzer Nahrungsrestriktion einsetzenden Veränderungen des Aminosäurenspektrums,d.h. der rasche Konzentrationsanstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren und von Methionin.Diese Erscheinung könnte als Folge eines beim Fasten auftretenden Abfalls des Insulinspiegels gedeutet werden (Felig et al. 1969).Insulin reguliert die Abgabe von Aminosäu-

ren aus der Muskulatur (Pozefsky et al. 1969),so daß ein Abfall der Insulinkonzentrationen zu einer verstärkten Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur führt.

Adibi (1976) vermutet die Ursache des Konzentrationsanstieges der verzweigtkettigen Aminosäuren im Blut bei Nahrungsrestriktion in einem gesteigerten Muskelproteinkatabolismus.Hierdurch werden einmal Substrate für die gesteigerte Glukoneogenese in der Leber freigesetzt.Die verzweigtkettigen Aminosäuren werden hingegen vorwiegend in der Muskulatur durch oxidativen Abbau zur Energiegewinnung herangezogen.Dabei kommt es trotz der infolge Nahrungsrestriktion gesteigerten Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren zu einer erheblichen Expansion des intramuskulären Pools dieser verzweigtkettigen Aminosäuren,woraus wiederum der Konzentrationsanstieg jener Aminosäuren im Blut resultieren soll.

Veränderungen des Plasmaaminosäurenspektrums nach Traumen und Operationen

In der neueren Literatur gibt es zahlreiche Arbeiten,die sich speziell mit den posttraumatisch/postoperativ auftretenden Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns beschäftigen (Dölp et al.1973,1975,1978 a,b,Schønheyder et al.1974,Vinnars et al.1975, Jacobson 1976,Clifford et al.1976,Wedge et al.1976,Dale et al. 1977,Peitsch et al.1978,Troll et al.1978 b,Groves et al.1978, Striebel und Lutz 1978,Vogel et al. 1978).

Vinnars und Mitarbeiter (1975) untersuchten bei Patienten mit abdominellen Eingriffen die Veränderungen des Plasmaaminosäurenspektrums vom 2.-3. postoperativen Tag.Die Patienten erhielten lediglich ein Fruktose-Glukose-Elektrolyt-Gemisch (1200 Kcal pro Tag).Verglichen mit dem Aminosäurenspektrum normaler Erwachsener kam es postoperativ zu einem Anstieg der Phenylalanin- und Tyrosinkonzentration.Dabei stieg Phenylalanin relativ stärker an als Tyrosin,so daß eine Erhöhung des Phenylalanin/ Tyrosin-Quotienten eintrat,eine Beobachtung,die auch von anderen Autoren gemacht wurde (Clifford et al. 1976,Dale et al. 1977,Vogel et al. 1978).Isoleuzin,Histidin,Serin und Prolin waren signifikant erniedrigt,der Leuzinspiegel hingegen sig-

nifikant erhöht.Glyzin,Alanin und Lysin waren postoperativ erniedrigt,doch waren die Abweichungen von der Norm nicht signifikant.Wedge et al. (1976) beobachteten bei traumatisierten Patienten einen signifikanten Anstieg der Gesamtsumme der verzweigtkettigen Aminosäuren innerhalb der ersten 24 h nach dem Trauma.Bis zum 4. posttraumatischen Tag war ein weiterer Anstieg zu verzeichnen.Zwischen dem 4. und 7. Tag war die Gesamtkonzentration von Leuzin,Isoleuzin und Valin doppelt so hoch wie unmittelbar nach dem Trauma.Hingegen zeigten weder Alanin, Glyzin noch Glutamat während dieser Zeit signifikante Konzentrationsänderungen.Über das Verhalten der übrigen Aminosäuren wird keine Aussage gemacht.Bei Patienten mit initialer Hyperketonämie,definiert als Ketokörperkonzentration über 0,2 mmol/l, war vom 4.-7. posttraumatischen Tag die Gesamtkonzentration der verzweigtkettigen Aminosäuren singifikant niedriger als bei Patienten mit Normketonämie.Gleichzeitig war bei den letzteren die N-Ausscheidung im Urin während der gesamten Untersuchungsperiode signifikant höher.Da die Patienten ab dem 2. Tag oral ernährt wurden,sind infusionsbedingte Veränderungen des Aminosäurenspektrums ausgeschlossen.Inwieweit die Hyperketonämie einen Einfluß auf das Plasmaaminosäurenpattern und die N-Bilanz hat,ist ungeklärt.Es wird diskutiert,daß eine posttraumatische "Normketonämie" eine abnormale Reaktion auf ein Trauma darstellt,da diese Patienten einen sehr viel höheren N-Verlust aufweisen als Patienten mit posttraumatischer Hyperketonämie (Smith et al. 1975,Wedge et al. 1976).Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei Traumatisierten mit initialer Hyperketonämie die 3-Methylhistidinausscheidung (und damit der Muskelkatabolismus) sehr viel geringer ist,als bei Traumatisierten mit Normketonämie (Williamson et al. 1977).

Dale et al. (1977) untersuchten bei Patienten die Auswirkung unterschiedlich schwerer abdomineller Operationen auf das Verhalten des Plasmaaminosäurenmusters.Gleichzeitig wurde der Einfluß der Narkose und der Zufuhrrate von Nichtproteinkalorien studiert.

Die Narkose selbst hatte keinen Einfluß auf das Aminosäurenspektrum im Plasma.Die Schwere des operativen Eingriffes übte

nur einen geringen Einfluß auf das postoperative Verhalten des Plasmaaminosäurenmusters aus.Die einzigen signifikanten Unterschiede ergaben sich aus dem Verhalten der Zystin- und Phenylalaninkonzentrationen.Die Zystinkonzentrationen waren bei der Gruppe mit schwerem Operationstrauma (Aortenaneurysma) sowohl 2 h als auch 48 h postoperativ singifikant niedriger als bei Patienten mit leichtem Operationstrauma (Vagotomie+Pyloroplastik bzw. Cholezystektomie).Hingegen war der Phenylalaninspiegel bei den Patienten mit großen Eingriffen signifikant höher als bei denjenigen mit leichtem Operationsstreß.

Die unterschiedliche Kalorienzufuhr (400-600 Kcal bzw. 3000 Kcal/Tag als Glukoselösung) bei gleichem Operationstrauma beeinflußte das Konzentrationsverhalten von Methionin und Alanin. Eine höhere Kalorienzufuhr verursachte signifikant niedrigere Methioninspiegel und signifikant höhere Alaninkonzentrationen als sie in der Gruppe mit der niedrigen Kalorienzufuhr gemessen wurden.

Innerhalb der einzelnen Patientengruppen kam es zu einer erheblichen Fluktuation der Aminosäurenkonzentrationen.Dale unterscheidet hinsichtlich des postoperativen Konzentrationsverhaltens zwei Gruppen von Aminosäuren.Die erste Gruppe,bestehend aus Glutamat,Prolin,Glyzin,Alanin,Histidin und Arginin,zeigte postoperativ während der ersten 48 h einen kontinuierlichen Konzentrationsabfall.Die zweite Gruppe von Aminosäuren,Isoleuzin,Leuzin,Tyrosin,Phenylalanin und Lysin,wies 48 h post operationem erhöhte Konzentrationen auf und zeigte auch im weiteren Verlauf eine ansteigende Tendenz.Valin,Zystin und Methionin verhielten sich in den untersuchten Gruppen sehr unterschiedlich.Aspartat war postoperativ erniedrigt,doch konnte diese Aminosäure wegen der großen Schwankungsbreite keiner der beiden Aminosäurengruppen zugeordnet werden.

Schønheyder et al. (1974) konnten hinsichtlich des postoperativen Verhaltens 4 Gruppen von Plasmaaminosäuren unterscheiden.Die Konzentrationen der 1. Gruppe (Valin,Leuzin,Isoleuzin, Methionin,Zystin,Lysin) fielen am 1. postoperativen Tag ab, stiegen dann aber signifikant über die präoperativen Werte hinaus an,um am Ende des 7tägigen Beobachtungszeitraumes die prä-

operativen Konzentrationen wieder zu erreichen.Die Konzentrationen der 2. Gruppe von Aminosäuren (Alanin,Histidin) fielen postoperativ kontinuierlich ab und hatten am Ende der Versuchsperiode ihre Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.Das Verhalten der Aminosäuren der 3. Gruppe (Phenylalanin,Tyrosin) unterschied sich nur insofern von dem der 1. Gruppe,als unmittelbar postoperativ kein Konzentrationsabfall zu verzeichnen war. Die 4. Gruppe von Aminosäuren (Glyzin,Glutamin,Serin,Glutamat, Aspartat,Threonin,Arginin,Prolin) zeichnete sich in ihrem postoperativen Konzentrationsverhalten dadurch aus,daß nach einem Abfall am 1. postoperativen Tag ein allmählicher Anstieg erfolgte,ohne daß jedoch die präoperativen Werte erreicht wurden.Die Autoren führen diese Veränderungen des Plasmaaminosäurenmusters auf die postoperative Mangelernährung zurück.

Clifford et al.(1976) studierten das postoperative Verhalten des Plasmaaminosäurenpatterns (Beobachtungszeitraum 1.-9.postoperativer Tag).Ein Vergleich mit den vorher genannten Arbeiten ist insofern schwierig,als in dieser Studie ein hinsichtlich Operationsschwere und Alter sehr heterogenes Patientengut zusammengefaßt wurde.Darüberhinaus werden in dieser Veröffentlichung keine Angaben über die Art und Höhe der Nahrungszufuhr gemacht.Am ersten postoperativen Tag waren alle Aminosäurenkonzentrationen erniedrigt.Prolin,Glyzin und Alanin waren bis zum 7. postoperativen Tag erniedrigt.Glutamat+Glutamin waren, mit Ausnahme des 2. und 5. Tages,ebenfalls erniedrigt.Isoleuzin war an den meisten postoperativen Tagen erhöht,ebenso Leuzin. Valin hingegen war mit Ausnahme des 2. und 5. postoperativen Tages leicht erniedrigt.Tyrosin zeigte sehr große Konzentrationsschwankungen.Über das Verhalten von Zystin wird keine Auskunft gegeben.Überraschend sind jedoch die niedrigen Methioninkonzentrationen während der postoperativen Phase.Die Summe von Aspartat+Asparagin war während der gesamten Versuchsperiode erniedrigt.Die Spiegel von Lysin,Serin und Threonin wiesen sehr starke Schwankungen auf.

Dölp et al. (1978 b) konnten bei Magenresezierten,die lediglich eine Elektrolyt-Sorbit-Lösung erhielten,einen Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren verifizieren.Gleichzeitig ergab

sich ein Abfall der Alaninkonzentration im Plasma.Während Methionin anstieg,fiel die Zystinkonzentration.Hinsichtlich des Konzentrationsverhaltens von Phenylalanin ergaben sich die gleichen Resultate wie von anderen Autoren beschrieben: es kam zu einem postoperativen Phenylalaninanstieg.Interessant ist jedoch,daß Dölp keinen Abfall der Tyrosinkonzentration verzeichnen konnte.Lysin zeigte einen Konzentrationsanstieg.Die von den Autoren beobachtete Konzentrationsabnahme des Histidins wird auf die relativ hohe Urinausscheidung dieser Aminosäure zurückgeführt.

Gegenüber den eben erwähnten Arbeiten,bei denen nur eine parenterale Zufuhr von Kohlenhydraten bzw. eine orale Ernährung erfolgte,müssen die Untersuchungen abgegrenzt werden,bei denen im Rahmen einer parenteralen Ernährung Aminosäurenlösungen infundiert wurden.Dölp et al. (1975) beobachteten,daß bei Polytraumatisierten am ersten Tag nach dem Trauma alle Aminosäuren im Plasma abgefallen waren.Ausnahmen bildeten Phenylalanin und Tyrosin,deren Konzentrationen nur gering abgenommen hatten.Da die Patienten im weiteren Verlauf parenteral ernährt wurden,wobei 1 g AS/kg KG/Tag zugeführt wurden,ist eine Abgrenzung zwischen infusionsbedingter und traumatisch bedingter Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns nur mit Einschränkung möglich.Interessant ist das Verhalten der verzweigtkettigen Aminosäuren. Diese stiegen im posttraumatischen Verlauf signifikant an,was mit den Befunden anderer Autoren (Schønheyder et al. 1974,Wedge et al. 1976,Dale et al. 1977),die keine Aminosäurenlösungen infundierten,übereinstimmt.Troll et al. (1978 b) hingegen beobachtete bei Intensivpatienten,die lediglich eine Kohlenhydratmischung (Lävulose:Glukose:Xylit=2:1:1;2000-2500 Kcal/Tag) erhielten,während der postoperativen Phase erniedrigte Konzentrationen bei den verzweigtkettigen Aminosäuren.

Bei den von Dölp et al. (1975) untersuchten Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg von Methionin,während Zystin signifikant abfiel.Da die Patienten eine methioninhaltige,aber zystinfreie Aminosäurenlösung erhielten,könnten diese Veränderungen der Methionin- und Zystinspiegel infusionsbedingt sein.Auf der anderen Seite konnten sowohl Schønheyder als auch Dale eine

solche Veränderung beobachten,wobei ihre Patienten keine Aminosäurenlösungen erhielten.Nach Ansicht von Dale et al. (1977) ist nach einem Trauma die Zystinsynthese aus Methionin gestört. Andererseits konnte Dale aber auch zeigen,daß eine ungenügende Nichtproteinkalorienzufuhr solche Veränderungen des Konzentrationsverhaltens von Methionin und Zystin hervorrufen kann,da bei gleichem Operationstrauma eine Erhöhung der Nichtproteinkalorienzufuhr die Methioninkonzentration zu senken vermochte. Weiterhin verzeichneten Dölp et al. (1975) bei ihren Patienten einen signifikanten Anstieg des Glyzinspiegels.Schønheyder et al. (1974) und Dale et al. (1977) beobachteten bei ihren Patienten einen signifikanten postoperativen Abfall der Glyzinkonzentrationen.Bei den von Wedge et al. (1976) untersuchten Patienten kam es hinsichtlich des Glyzins zu keinen signifikanten Konzentrationsveränderungen im posttraumatischen Verlauf.Der von Dölp beobachtete Glyzinanstieg könnte infusionsbedingt sein,wobei eine zu geringe Kalorienzufuhr oder eine ungünstige Zusammenstellung des Anteils an nichtessentiellen Aminosäuren in der Infusionslösung verantwortlich sein könnte . Gleichzeitig konnte Dölp einen Serinabfall verzeichnen,was mit Befunden von Schønheyder und Vinnars übereinstimmt.Da Dölp et al. (1975) eine glyzinhaltige,aber serinfreie Aminosäurenlösung infundierten,ist eine posttraumatisch gestörte Serinsynthese aus Glyzin zu diskutieren.

Jacobson (1976) untersuchte das postoperative Verhalten des Plasmaaminosäurenpatterns bei Patienten mit abdominellen Eingriffen.Diese Patienten wurden vollständig parenteral ernährt, wobei als N-Quelle eine Aminosäurenlösung infundiert wurde,deren Aminosäurenzusammensetzung derjenigen der Muttermilch entsprach.Auch Jacobson beobachtete einen Anstieg der Phenylalanin- und Methioninkonzentrationen.Die Ursache kann einmal in der Zusammensetzung der Infusionslösung liegen (Jacobson 1976), auf der anderen Seite ist ein solches Verhalten dieser beiden Aminosäuren während der postoperativen Phase auch in Untersuchungen beobachtet worden,bei denen keine Aminosäuren infundiert wurden (Schønheyder et al. 1974,Dale et al. 1977,Troll et al. 1978 b).Nach Ansicht von Dale sind die posttraumatisch er-

höhten Phenylalaninkonzentrationen bei relativ niedrigen Tyrosinspiegeln auf eine Störung des Phenylalaninstoffwechsels in der Leber zurückzuführen,so daß dem Tyrosin in der postoperativen Phase die Rolle einer essentiellen Aminosäure zukommen könnte. Auf der anderen Seite könnte das von Dale et al. (1977) beschriebene Verhalten der beiden Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin auch auf eine Proteinrestriktion zurückzuführen sein, da ein erhöhter Phenylalanin/Tyrosin-Quotient bei Kindern mit unzureichender Proteinzufuhr beobachtet wurde (Synderman et al. 1968).

Jacobson (1976) konnte in seinen Untersuchungen ebenfalls den charakteristischen posttraumatischen Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren beobachten.

Auch die Studien von Striebel et al. (1976) bestätigen,daß im postoperativen/posttraumatischen Verlauf der Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren,von Methionin und Phenylalanin gestört ist.Bei den Patienten dieser Studie handelte es sich um Operierte und Traumatisierte (Schädel-Hirn-Trauma),die vollständig parenteral ernährt wurden (Kohlenhydratmischung,Aminomel LX salvia als N-Quelle).Insbesondere zeigte diese Studie, daß die Veränderungen im Konzentrationsverhalten der Aminosäuren von der Schwere des Traumas abhängig zu sein scheinen.Die posttraumatisch auftretenden Konzentrationserhöhungen der verzweigtkettigen Aminosäuren waren bei den Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen ausgeprägter und langanhaltender.Methionin war bei den Traumatisierten am 1.,2. und 3. posttraumatischen Tag leicht erhöht,während die Zystinkonzentration im unteren Bereich der Norm lag.Bei den Magenoperierten hingegen lagen sowohl die Methionin- als auch die Zystinkonzentrationen durchweg unverändert im Normbereich.Phenylalanin war während der gesamten Beobachtungsperiode erhöht,wobei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma an allen Tagen sehr viel höhere Phenylalaninspiegel hatten als operierte Patienten.Die Tyrosinkonzentrationen lagen bei den Operierten meist im Normbereich,eine Beobachtung,die auch andere Autoren machen konnten (Dölp et al. 1978 a,b).Bei den schwer Traumatisierten hingegen beobachtete Striebel Tyrosinspiegel,die im oberen Bereich der Norm lagen bzw. gering

über den Normwert erhöht waren.Da die infundierte Aminosäurenlösung zwar Phenylalanin,jedoch kein Tyrosin enthielt,ist mit Vorsicht der Schluß zu ziehen,daß bei Operierten,d.h. bei weniger schwer Traumatisierten,eine Umwandlung des exogen zugeführten bzw. endogen durch Proteinkatabolie freiwerdenden Phenylalanins in Tyrosin stattfindet.Bei Schädel-Hirn-Traumatisierten scheint dieser Schritt gestört zu sein,was sich aus dem relativ stärkeren Konzentrationsanstieg des Phenylalanins gegenüber dem Tyrosin und der Erhöhung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten ergibt.

Auch Groves und Mitarbeiter (1978) vertreten die Ansicht,daß bei schweren Traumen (Verbrennungen) der Phenylalaninmetabolismus in der Leber gestört ist.Auf der anderen Seite konnten Herndon et al. (1978) anhand von kinetischen Untersuchungen nach oraler Phenylalaninbelastung demonstrieren,daß die Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin bei septischen Verbrennungspatienten gegenüber Normalpersonen nicht signifikant verändert ist. Die bei diesem Patientengut nachgewiesenen erhöhten Serumkonzentrationen und Umsatzraten für Phenylalanin sind nach Auffassung der Autoren in erster Linie auf den gesteigerten Proteinkatabolismus und die dadurch verursachte Vergrößerung des Phenylalaninpools zurückzuführen.

Der postoperativ/posttraumatisch zu beobachtende Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren im Blut könnte auf eine verminderte Insulinsekretion bzw. verringerte periphere Insulinwirksamkeit zurückgeführt werden.Pozefsky et al. (1969) wiesen nach, daß Insulin neben der Abgabe von Phenylalanin,Tyrosin,Threonin und Glyzin,auch die Abgabe der verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleuzin und Leuzin aus der Muskulatur reguliert.

2.1.3.3. Zur Problematik der Anwendung von Normmustern bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung spezieller Aminosäurenlösungen

Da das menschliche Plasma- bzw. Serumaminosäurenmuster bei mangelnder Kalorien- und / oder Proteinzufuhr charakteristischen Veränderungen unterliegt (Adibi 1968,Synderman et al.

1968,Felig et al. 1969,Pallida et al. 1971,Wolfe et al. 1977), bietet es sich an,eine Beurteilung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen hinsichtlich der optimalen Versorgung des Organismus mit Proteinbausteinen anhand der Veränderungen des Aminosäurenspektrums im Blut vorzunehmen.Zweifelsohne stellt ein derartiges Vorgehen gegenüber der üblichen N-Bilanzierung ein sehr viel empfindlicheres methodisches Kriterium dar.Es scheint besonders geeignet in Situationen,in denen die N-Bilanzuntersuchung versagt,so z.B. bei der Konzeption von Aminosäurenlösungen für die Neugeborenenperiode oder für chirurgische Krankheiten (Verbrennungen,Polytrauma,Operationen).

In der Neugeborenenperiode sind N-Bilanzen als Methode zur vergleichenden Untersuchung von verschiedenen Aminosäurenlösungen insofern problematisch,als sich der Organismus in einer raschen Wachstumsphase befindet und alle angebotenen Proteinbausteine "gierig" aufnimmt,so daß auch bei ungünstig zusammengesetzten Aminosäurenlösungen positive N-Bilanzen resultieren (Jürgens et al. 1973).Die Versuche,bei chirurgischen Erkrankungen eine exakte N-Bilanzierung durchzuführen,scheiterten an der Schwierigkeit,die N-Ausscheidungen vollständig zu erfassen.

Nun sind es aber auch gerade diese beiden Bereiche,Neugeborenenperiode und chirurgische Erkrankungen,in denen die Beurteilung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen anhand der Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns auf zahlreiche Probleme stößt.Wie weiter oben schon erwähnt,liegt eine Hauptschwierigkeit in der Wahl eines "Normaminosäurenmusters".Zwar existieren für die Neugeborenenperiode eine Reihe solcher "Normmuster", jedoch ist die Wahl des geeigneten "Vergleichsaminosäurenpatterns" umstritten.

Für den zweiten Indikationsbereich von Aminosäurenlösungen,den Bereich der chirurgischen Erkrankungen,existieren noch zu wenige Untersuchungen über die "Normbreite" der Plasmaaminosäurenkonzentrationen während der posttraumatischen Periode.In den oben erwähnten Untersuchungen über die Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns vollständig parenteral ernährter,trauma-

tisierter Patienten (Dölp et al. 1973/4 a,1975,Striebel et al. 1976,Jacobson 1976),wurde als Vergleich jeweils das bei Gesunden ermittelte Plasmaaminosäurenmuster herangezogen.Eine Abgrenzung der traumatisch bedingten Veränderungen gegenüber den durch die Infusion von Aminosäurenlösungen hervorgerufenen Veränderungen des Plasmaaminosäurenspektrums,ist wegen der fehlenden Informationen über das "normale" Verhalten der Plasmaaminosäurenkonzentrationen bei unterschiedlich starken Traumagraden nur sehr schwer möglich.

Zudem ist ein Vergleich der während der vollständigen parenteralen Ernährung Traumatisierter ermittelten Plasmaaminosäurenkonzentrationen mit den Werten Gesunder unbefriedigend (Dölp et al. 1975,1978 b,Striebel et al. 1976,Dale et al. 1977).Geht man nämlich von der Auffassung aus,daß die nach Traumen,Operationen,oder anders ausgedrückt,nach einem "Streß",auftretenden Mechanismen das Überleben des Organismus gewährleisten sollen (Selye 1951 a,b,Johnston 1972,Wilmore et al. 1976),so ist zu fragen,inwieweit es dem Patienten nutzt,wenn man durch Infusion einer speziell zusammengesetzten Aminosäurenlösung das posttraumatisch auftretende Plasmaaminosäurenpattern in den Normbereich Gesunder zurückbringt (Schønheyder et al. 1974, Dölp et al. 1975,1978 b).

Eine Ermittlung von "Normbereichen" der Plasma- bzw. Serumaminosäurenkonzentrationen im Verlauf nach einem Trauma,wie sie einige Autoren (Schønheyder et al. 1974,Dale et al. 1977, Troll et al. 1978 b) vorgenommen haben,ist insoweit problematisch,als diese Autoren während der posttraumatischen Phase N-freie Kohlenhydratlösungen mit unterschiedlichem Kaloriengehalt infundierten.Bei einem derart ermittelten Plasmaaminosäurenpattern sind als Ursachen für die Normabweichungen sowohl eine unzureichende Kalorien- und / oder Proteinzufuhr als auch die unterschiedlich stark ausgeprägten posttraumatischen Stoffwechselveränderungen möglich.Eine Abgrenzung der einzelnen Faktoren ist äußerst schwierig.

Ein möglicher Weg zur Ermittlung von "Normbereichen" der Plasmaaminosäurenkonzentrationen während der posttraumatischen Phase wäre die Bestimmung solcher Plasmaaminosäurenpattern bei

operierten/traumatisierten Patienten,bei denen eine optimale orale Ernährung möglich ist.Damit wäre einmal der physiologische Weg der Nahrungszufuhr gewährleistet,zum anderen würden infusionsbedingte oder durch Nahrungsrestriktion hervorgerufene Beeinflussungen des Plasmaaminosäurenspektrums vermieden.Anhand verschiedener Kriterien (z.B. N-Ausscheidung im Urin,hormonelle Reaktion auf das Trauma etc.) könnte eine Einteilung der Traumen nach Schweregraden vorgenommen werden.Derart bestimmte Plasmaaminosäurenmuster könnten bei gleich schwer traumatisierten Patienten,bei denen eine Indikation zur parenteralen Ernährung gegeben ist,als Vergleich bei der Beurteilung infundierter Aminosäurenlösungen herangezogen werden.
Hinsichtlich der Methodik der Beurteilung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen anhand der Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns gibt es eine Reihe von Faktoren,die beachtet werden müssen,um eine Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen zu gewährleisten.Einige Punkte wurden weiter oben abgehandelt.Insbesondere spielt auch die Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien (Glukose,Fruktose,Fettemulsionen etc.) eine große Rolle bei den infusionsbedingten Veränderungen des Plasmaaminosäurenmusters (Miller et al. 1974 b,Wolfe et al. 1977).

Die Gruppe um Knauff (Knauff et al. 1966,Miller et al. 1974 a, 1974 b) vergleicht die während der Infusion und im zeitlichen Verlauf nach Infusionsende auftretenden Konzentrationsänderungen der Plasmaaminosäuren mit den im Nüchternplasma gemessenen Aminosäurenspiegeln.Bei ihren Versuchen beobachteten Miller et al. (1974 a),daß es nach mehrtägiger Zufuhr von verschiedenen Aminosäurenlösungen als einziger N-Quelle zu einer Zunahme des Gesamt-alpha-Aminostickstoffs im Nüchternplasma kam.Diese Zunahme lag,je nach verwendeter Aminosäurenlösung,zwischen 25 % und 75 %.Das Verhalten der einzelnen Aminosäuren war unterschiedlich,ohne daß die Untersucher eine Korrelation zwischen der Zufuhrrate einer Aminosäure und ihrem langfristigen Verhalten im Nüchternplasma erkennen konnten.Da nach Ansicht der Autoren solche langfristigen Veränderungen nur schwer beurteil-

bar sind,halten sie derartige Veränderungen des Plasmaaminosäurenmusters als Beurteilungskriterium für ungeeignet.

Nun beruhen jedoch auf diesem Vorgehen die Untersuchungen der Gruppe um Dolif und Jürgens (Jürgens und Dolif 1968,1970,Dolif und Jürgens 1970,1971),die zur Entwicklung der sogenannten "bedarfsadaptierten" Aminosäurenlösungen führten.In diesen Versuchsreihen wurden Probanden an mehreren Tagen hintereinander, jeweils über eine bestimmte Zeitdauer,Aminosäurenlösungen infundiert.14-16 h später wurde das Aminosäurenpattern im Nüchternserum bestimmt,wobei als Vergleich das unter oralen Standarddiäten ermittelte Aminosäurenspektrum im Nüchternserum diente.

In einer anderen Versuchsreihe derselben Autorengruppe,die sich mit der Entwicklung geeigneter Aminosäurenlösungen für Früh- und Neugeborene beschäftigte (Jürgens et al. 1973,Panteliadis et al. 1975),wurden die Aminosäurenkonzentrationen im Serum von Blutproben ermittelt,die parallel zu der kontinuierlich über 24 h laufenden Infusion abgenommen worden waren. Dabei gehen die Autoren von der Arbeitshypothese aus,"daß dann gleiche Aminosäurenkonzentrationen durch gleiche Aminosäurentageszufuhren zu erwarten sind,wenn die Aminosäurenkonzentrationen bei diskontinuierlicher Zufuhr im festen Intervall nach derselben,bei kontinuierlicher Zufuhr während derselben gemessen werden". (zit. nach Jürgens et al. 1973).

Heine (Heine und Richter 1973,Heine und Drescher 1975) bestimmte bei Säuglingen nach einer 48stündigen Infusionsperiode (Zufuhr verschiedener Testaminosäurenlösungen) das Serumaminosäurenpattern.Als Vergleich diente das Aminosäurenmuster im Serum, das nach einer 48stündigen Infusion einer kalorienfreien Elektrolytlösung gewonnen wurde.Ein derartig ermitteltes "Vergleichsaminosäurenmuster" zur Beurteilung heranzuziehen,ist nicht vorteilhaft,da,wie schon erwähnt,eine solche Protein- und Kalorienrestriktion zu charakteristischen Abweichungen der Konzentrationen der freien Aminosäuren im Blut führt.

Bei den meisten Untersuchungen über infusionsbedingte Änderungen des Serum- bzw. Plasmaaminosäurenpatterns werden die Aminosäurenkonzentrationen in Blutproben bestimmt,die parallel zur

laufenden Infusion entnommen werden (Stegink und Baker 1971, Long et al. 1974,Pohlandt 1975,Dölp et al. 1975,Lindblad et al. 1977).Als Vergleich dienen gewöhnlich die Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternplasma (-serum) einer entsprechenden Altersgruppe Gesunder.

Welche Aussagen lassen sich mit Hilfe dieses Vergleichs machen? Eine Abweichung der während der Infusion ermittelten Aminosäurenkonzentrationen im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung gegenüber der "Norm" wird so gedeutet,daß die Aminosäurenlösungen zu viel bzw. zu wenig von der entsprechenden Aminosäure enthalten.Wenn z. B. die Konzentration der Plasmaaminosäure Serin bei Infusion einer glyzinhaltigen aber serinfreien Lösung absinkt,kann daraus vorsichtig der Schluß gezogen werden,daß eine getrennte Serinzufuhr wünschenswert ist.Für die Konzeption von Aminosäurenlösungen bedeutet dies,daß ein Vergleich der infusionsbedingten Veränderungen der Plasmaaminosäurenkonzentrationen mit den Normwerten nur einen Aufschluß über die qualitative Zusammensetzung der Aminosäurenlösungen gibt.Keineswegs kann man jedoch aus der anhand eines solchen Vergleichs ermittelten Höhe der Normabweichung Rückschlüsse auf die wünschenswerte quantitative Zusammensetzung der Aminosäurenlösung erhalten.Die quantitative Zusammensetzung muß durch wiederholte Experimente bestimmt werden.

2.1.4 Pharmakokinetisches Verhalten von infundierten Aminosäurengemischen

Wolf und Mitarbeiter (Bürger et al. 1975,Bürger und Wolf 1976 a,b) untersuchten das Verhalten der Blutspiegelkinetik von Aminosäuren nach Infusion unterschiedlicher Aminosäurengemische . Dieses Verfahren zur Beurteilung der Verwertung infundierter Aminosäuren stellt eine konsequente Weiterentwicklung der von Knauff und Mitarbeitern (Knauff et al. 1966,Miller et al. 1974 a,b) angewendeten Testmethode dar.Während Knauff in seinen Arbeiten lediglich das Verhalten der Plasmaaminosäurenkonzentrationen in bestimmten zeitlichen Abständen nach Infusionsende untersucht,wenden Wolf und Mitarbeiter die Arbeitsweise der

Pharmakokinetik an.

Zur Charakterisierung des kinetischen Verhaltens infundierter Aminosäuren dienen die Halbwertszeit,die Eliminationskonstante, der Transfer und die Clearance.Die Eliminationskonstante gibt Auskunft über den Umsatz/Zeiteinheit einer in einem bestimmten Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz.Die Halbwertszeit ist diejenige Zeit,die verstreicht,bis die Konzentration der untersuchten Substanz auf die Hälfte gesunken ist.Der Transfer oder die endogene Umsatzrate ist diejenige Menge,die pro Zeiteinheit durch das Blut umgesetzt wird.Die Clearance bezeichnet dasjenige fiktive Plasmavolumen,das pro Zeiteinheit von der zu untersuchenden Substanz geklärt wird (E. Gladtke, H.M. von Hattingberg,Pharmakokinetik;Berlin,Heidelberg,New York 1973).

Auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Wolf und Mitarbeitern,die sich mit der Konzeption optimaler L-Aminosäurenlösungen für Früh- und Neugeborene beschäftigen,wird in Kapitel 2.2.4. eingegangen.Nach Ansicht der Autoren sind diese pharmakokinetischen Untersuchungen geeignet,"durch eine einmalige Versuchsserie die Grundlage für die Berechnung einer Lösung für das entsprechende Patientengut zu schaffen" (zit. nach Bürger und Wolf 1976 b).Von den oben erwähnten Parametern ist sowohl aufgrund theoretischer Erwägungen (Bürger und Wolf 1976 a) als auch nach klinischer Prüfung der entsprechenden Aminosäurenlösung (Bürger und Wolf 1976 b) die Transferrate am besten für die Konzeption von L-Aminosäurenlösungen geeignet.

Die Frage,ob dies auch für traumatisierte Erwachsene gilt, ist zur Zeit Gegenstand einer Untersuchungsreihe dieser Abteilung. Bei Infusion einer handelsüblichen L-Aminosäurenlösung (Aminoplasmal) zeigten Schwerverletzte gegenüber Gesunden signifikant erhöhte Transfer- und Clearanceraten für Threonin,Prolin,Glyzin, Alanin,Arginin,Glutamat und Methionin.Hingegen waren die Clearanceraten für Phenylalanin und Tyrosin bei den Schwerverletzten erniedrigt.Diesen ersten Ergebnissen zufolge müßte,verglichen mit der handelsüblichen Aminosäurenlösung,eine Aminosäurenlösung für die parenterale Ernährung Schwerverletzter,entsprechend den Transferwerten,höhere Konzentrationen an Threonin,

Serin,Glutamat,Alanin,Valin,Lysin und Histidin enthalten,während der Gehalt an Isoleuzin,Leuzin und Arginin gegenüber der handelsüblichen Lösung verringert werden müßte (Mosebach et al. 1979).

2.1.5. Beeinflussung von Narbenbildung und Wundheilung durch parenterale Zufuhr von Nährstoffen

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Verwertung infundierter Aminosäuren ist die Beeinflussung der Wundheilung.

2.1.5.1. Reißfestigkeit des Narbengewebes

Aus Tierversuchen geht hervor,daß eine mehrwöchige proteinfreie Ernährung eine Verminderung des Kollagengehaltes und der Zugfestigkeit von Darmanastomosen zur Folge hat (Irvin 1976).Daly und Mitarbeiter (1973) konnten bei Ratten,die nach einer Colon-Anastomosen-Operation mit verschiedenen Infusionsregimen parenteral ernährt wurden (5 % Glukose bzw. 5 % Aminosäurenlösung bzw. 5 % Glukose + 5 % Aminosäurenlösung),keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zugfestigkeit dieser Anastomosen feststellen. Weitere Untersuchungen derselben Autoren (Daly et al. 1974) zeigten jedoch,daß unterschiedliche Ernährungsregimen durchaus die Narbenbildung und Wundheilung beeinflussen.Die besten Resultate hinsichtlich der Zugfestigkeit der Colonanastomose wurden mit einer kombinierten Zufuhr von Proteinbausteinen und Nichtproteinkalorien (30 % Glukoselösung) erzielt.Die Reißfestigkeit der Anastomose in dieser Gruppe war signifikant grösser als bei Tieren,die zwar eine gleichhohe Nichtproteinzufuhr, aber keine Aminosäuren erhielten.Die Anastomosenreißfestigkeit der lediglich mit 5 % Glukoselösungen ernährten Tiere war zwar geringer als die der Gruppe mit kombinierter Aminosäuren-Glukose-Zufuhr,doch war der Unterschied nicht signifikant.

Nach Ansicht von Daly et al. (1974) ist die postoperative Nichtproteinkalorienzufuhr hinsichtlich der Narbenbildung von sekundärer Bedeutung.Entscheidend sei eine ausreichende Verabreichung von Proteinbausteinen.

2.1.5.2. Hydroxyprolingehalt des Narbengewebes

Eine interessante Methode zur Beurteilung des Nährerfolges verschiedener Infusionsregimen wählten Bozzetti und Mitarbeiter (1975). Patienten mit Resektionen des Rektums wurden postoperativ vollständig parenteral ernährt. Dabei erhielt die 1. Gruppe 0,042 g N/kg KG/24 h und 12 Kcal/kg KG/24 h, die 2. Gruppe 0,244 g N/kg KG/24 h und 53 Kcal/kg KG/24 h. Neben der N-Bilanz diente die Bestimmung der Hydroxyprolinkonzentration des Granulationsgewebes der Operationswunde als Beurteilungskriterium des Nährerfolges. Dazu wurden postoperativ (2.-15. Tag) Biopsien aus dem Wundgebiet entnommen und auf den Gehalt von Hydroxyprolin untersucht. Der durchschnittliche Hydroxyprolingehalt diente als Maß für die Kollagensynthese. Er betrug in der 1. Gruppe 0,172 mg/100 mg Granulationsgewebe und in der 2. Gruppe 0,302 mg/100 mg Granulationsgewebe. Diese Resultate stimmten mit den Ergebnissen hinsichtlich der N-Bilanz überein (Gruppe 1: -0,133 g/kg KG/Tag; Gruppe 2: - 0,03 g N/kg KG/Tag).

2.1.6. Beurteilung des Muskelproteinstoffwechsels anhand der Urinausscheidung von 3-Methylhistidin

Von großem Interesse ist die Beurteilung der Beeinflussung des Muskelproteinstoffwechsels durch die parenterale Zufuhr von Nährstoffen.

Aufgrund der Messungen der posttraumatischen Stickstoff-, Kreatinin-, Kalium- und Zinkausscheidung mit dem Urin kommen Cuthbertson et al. (1972) zu dem Ergebnis, daß der Hauptanteil des posttraumatisch ausgeschiedenen Stickstoffs aus der Muskulatur stammt. Ein weiterer Parameter zur Beurteilung des Muskelkatabolismus ist die Bestimmung der 3-Methylhistidin-Ausscheidung im Urin (Young et al. 1973, Long et al. 1975, Munro 1975, Jontofsohn et al. 1976, Long et al. 1977 b, Williamson et al. 1977, Kaminski et al. 1977, Munro und Young 1978).

2.1.6.1. Stoffwechsel des 3-Methylhistidin

Long et al. (1975) konnten zeigen, daß das beim Abbau von Muskelproteinen freiwerdende 3-Methylhistidin nicht wieder zur Proteinbiosynthese herangezogen wird, sondern mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei diesen Versuchen wurde Probanden radioaktiv markiertes (14 C)-3-Methylhistidin intravenös verabreicht. In der Expirationsluft konnte kein radioaktiv markiertes CO_2 nachgewiesen werden, ein Zeichen dafür, daß im menschlichen Organismus das 3-Methylhistidin nicht zu CO_2 metabolisiert wird.

2.1.6.2. Einflüsse auf die 3-Methylhistidin-Ausscheidung im Urin (Nahrungsrestriktion, Hyperkatabolie)

Young et al. (1973) bestimmten bei übergewichtigen Patienten während einer 20tägigen Hungerperiode die Stickstoff- und 3-Methylhistidinausscheidung im Urin. Dabei zeigte sich eine progrediente Abnahme beider Ausscheidungsprodukte. Dies wird von den Autoren als eine adaptative Verminderung des Muskelproteinkatabolismus an die langdauernde Hungerperiode gedeutet.

Jontofsohn et al. (1976) untersuchten die 3-Methylhistidin Ausscheidung im Urin hyperkataboler Patienten. Gegenüber der 3-Methylhistidin Ausscheidung Gesunder ($4,1 \pm 0,3 \cdot 10^{-6}$ mol/kg KG/Tag) kam es bei hyperkatabolen Patienten zu einer deutlich erhöhten 3-Methylhistidin Ausscheidung. Diese gesteigerte Ausscheidung korrelierte mit der ebenfalls erhöhten N-Ausscheidung im Urin. Dies zeigt, daß der Großteil des ausgeschiedenen Stickstoffs aus dem Muskelabbau stammt (s. Tabelle auf der nächsten Seite).

Ähnliche Ergebnisse brachten die Untersuchungen von Long et al. (1977 b) bei septischen Operierten. Interessant sind die Beobachtungen von Williamson et al. (1977). Patienten mit selektiven Operationen bzw. Unfällen, die innerhalb der ersten 24 h eine Hyperketonämie entwickelten, zeigten keinen Anstieg der 3-Methylhistidinausscheidung im Urin. Hingegen kam es bei den Unfallpatienten ohne initiale Hyperketonämie zu einer hohen Ausscheidung von 3-Methylhistidin.

Clinical and Biochemical Data from Hypercatabolic Patients (nach Jontofson et al. 1976)

Diagnosis	Body weight kg	Creatinine excretion mg/24 h	Total N excretion g/24 h	3-Methyl-histidine excretion 10^{-6} mol/ 24 h	Muscle turnover g/24 h
Peritonitis	46	743	25,5	721	416
Polytrauma	50	1123	13,3	756	437
"	72	1956	39,3	1234	713
"	75	1685	16,8	660	381
Tetanus	52	713	8,7	460	265
Cerebral aneurysm	71	1563	44,98	1051	610
Hypophys-ectomia	65	1182	17,4	439	253

2.1.6.3. Die 3-Methylhistidin-Ausscheidung als Kriterium des Einflusses parenteral zugeführter Nährstoffe auf den Muskelproteinstoffwechsel

Kaminski et al. (1977) verglichen den Einfluß unterschiedlicher Infusionsregimen (3,5 % Proteinhydrolysat contra 5 % Glukose) auf die Urinausscheidung von 3-Methylhistidin während der postoperativen Phase. Gegenüber der Zufuhr von hypokalorischen Glukoselösungen zeigte sich bei Infusion von Aminosäuren eine signifikante Abnahme der 3-Methylhistidinausscheidung als Zeichen eines verminderten Muskelproteinkatabolismus.

Andere Autoren (Dölp et al. 1978 b) hingegen konnten bei operierten Patienten (Magenresektion) keine Reduktion der Muskelkatabolie durch eine parenterale Nahrungszufuhr erzielen. Die 3-Methylhistidinausscheidung im Urin war postoperativ sowohl bei den Kontrollpatienten, die lediglich eine Elektrolytlösung mit 5 % Sorbitanteil erhielten, als auch bei parenteral ernährten Patienten (1 g AS/kg KG/Tag + 120 kJ/kg KG/Tag in Form einer Kohlehydratmischung) in gleichem Ausmaß erhöht.

2.1.7. Intrazelluläre Aminosäurenkonzentrationen

Wie aus Untersuchungen an Tieren hervorgeht,stimmen die im extrazellulären Raum,d.h. im Plasma,bestimmten Aminosäurenkonzentrationen nicht mit den intrazellulären Aminosäurenspiegeln überein.Die intrazellulären Aminosäurenspiegel sind um ein Vielfaches höher als die im Plasma bestimmten Konzentrationen,wobei für unterschiedliche Gewebe verschiedene intrazelluläre Aminosäurenmuster existieren (Clark et al. 1966 zit. nach Lang und Fekl 1971).

2.1.7.1. Intraerythrozytäre Aminosäurenkonzentrationen

Die Erythrozyten stellen relativ leicht zu gewinnende zelluläre Elemente dar.Die intraerythrozytäre Aminosäurenkonzentration wird daher von einigen Autoren neben der Bestimmung der Plasmaaminosäurenkonzentrationen als Beurteilungskriterium des Proteinhaushaltes angewendet (Jontofson et al. 1978).

Arhammer et al. (1972) untersuchten bei Kindern mit Unterernährung (Kwashiorkor) die Beeinflussung der Aminosäurenkonzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten durch orale Milchproteinzufuhr.Von den untersuchten Kindern starben 8 während der ersten Woche.Gegenüber normal ernährten Kindern zeigten die unterernährten eine signifikante Erniedrigung der Alanin-,Valin-,Isoleuzin- und Leuzinkonzentration im Plasma,während die Aminosäurenkonzentrationen in den Erythrozyten normal bzw. geringfügig erniedrigt waren.Dagegen zeigten 7 der 8 Kinder,die im Verlauf der Untersuchung starben,stark erhöhte intraerythrozytäre Aminosäurenkonzentrationen.Für Alanin,Valin,Isoleuzin und Leuzin waren diese Unterschiede gegenüber den überlebenden Kindern signifikant.Hinsichtlich des Plasmaaminosäurenmusters konnte kein Unterschied zwischen den überlebenden Kindern und denjenigen,die verstarben,festgestellt werden.Die Ursache für die starke Konzentrationsabnahme in den Erythrozyten bei gleichzeitig niedrigen Plasmakonzentrationen ist nicht bekannt.Durch die orale Ernährung wurde nach einer Woche eine Normalisierung des Plasmaaminosäurenpatterns bei den überlebenden Kindern erreicht.Die Aminosäurenkonzentration in

den Erythrozyten wurde durch die orale Ernährung nicht signifikant verändert.

Dolif und Jürgens (1971) untersuchten den Einfluß der parenteralen Zufuhr von zwei Aminosäurengemischen (Aminoplasmal L 5 und Aminofusin LGX) auf die Aminosäurenkonzentrationen in den Erythrozyten. Ihr Ergebnis lautet: "In unseren Versuchen veränderten sich die Konzentrationen der freien Aminosäuren im Serum und Erythrozyten stets gleichsinnig, obwohl das Spektrum der freien Aminosäuren im Erythrozyten teilweise erheblich von dem des Serums abweicht." Bei ihren Versuchen konnten die Autoren nur mit ihrer eigenen Versuchslösung Aminofusin LGX Werte für die Aminosäurenkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten erzielen, die im Bereich der unter oralen Ernährungsbedingungen ermittelten Vergleichswerte lagen. Leider fehlen in den älteren Veröffentlichungen dieser Arbeitsgruppe (Dolif und Jürgens 1970, 1971, Jürgens und Dolif 1973/4) sowohl Abbildungen als auch Zahlenangaben über die intraerythrozytären Aminosäurenkonzentrationen.

In einer neueren Studie (Jürgens et al. 1978) beschäftigt sich jene Autorengruppe wiederum mit der Beeinflussung unterschiedlicher Aminosäurenlösungen auf die Aminosäurenkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten, wobei auch detaillierte Zahlenangaben gebracht werden. Der Vergleich der unter oralen Standardernährungsbedingungen im Serum und Erythrozyten ermittelten Aminosäurenkonzentrationen bestätigt, daß diese in den verschiedenen Kompartimenten deutlich variieren (s. Tabelle).

	Freie Aminosäuren (10^{-6} mol / 100 ml)					
	im Serum			im Erythrozyten		
	X	±	S	X	±	S
Zysteinsäure	0,9		1,3	6,3		4,5
Taurin	11,5		6,2	7,4		4,5
Methioninsulfoxyd	1,8		1,4	0,9		0,8
Hydroxyprolin	0,4		0,5			
Asparaginsäure	3,2		1,8	33,0		14,2
Threonin	14,3		4,8	7,6		3,7

	Freie Aminosäuren (10^{-6} mol / 100 ml)			
	im Serum		im Erythrozyten	
	X ±	S	X ±	S
Serin	12,6	4,8	10,0	2,9
Asparagin	6,6	1,5	5,7	3,3
Glutamin	25,8	18,3	9,5	7,5
Glutaminsäure	31,5	23,0	64,8	53,1
Prolin	20,8	7,7	10,8	5,5
Zitrullin	2,1	1,0	1,1	1,6
Glyzin	27,2	9,1	35,4	21,1
Alanin	37,4	12,0	20,1	7,3
alpha-Amino-n-Buttersäure	2,2	1,0	1,5	0,7
Zystin	4,0	2,1	1,2	0,6
Valin	21,3	6,5	5,6	2,7
Methionin	1,2	0,9	0,7	0,7
Isoleuzin	6,6	2,4	1,3	0,8
Leuzin	11,7	4,0	2,7	1,5
Tyrosin	5,2	1,7	2,0	1,2
Phenylalanin	5,2	1,3	1,3	0,7
beta-Alanin	2,4	1,2		
Ornithin	8,3	3,5	10,6	4,3
Lysin	16,1	6,8	8,8	5,6
Histidin	6,6	3,0	4,4	2,1
Arginin	9,2	3,6		
Zystathionin			10,3	8,9

(nach Jürgens et al. 1978)

Bei der Infusion von 4 verschiedenen Aminosäurenlösungen ergaben sich gegenüber der Vorperiode (orale Ernährung) einige charakteristische Veränderungen im Aminosäurengehalt der Erythrozyten.

Unter der Zufuhr einer nach dem Kartoffel-Ei-Prinzip konzipierten Aminosäurenlösung kam es zu einer deutlich erniedrigten Gesamtsumme von Asparaginsäure+Asparagin+Glutaminsäure+

Glutamat in den Erythrozyten.Den Grund hierfür sehen die Autoren in einer unzureichenden endogenen Produktion der Dikarbonsäuren und ihrer Säureamide bei fehlender exogener Zufuhr. Weiterhin kam es zu einer deutlichen Erhöhung der intraerythrozytären Prolinkonzentration.

Die intravenöse Verabreichung einer sogenannten utilisationsadaptierten Aminosäurenlösung (Aminoplasmal L5),die u.a. durch einen relativ und absolut geringen Methioningehalt gekennzeichnet war,führte zu einer Konzentrationsabnahme von Methionin, Methioninsulfoxyd und Zystathionin in den Erythrozyten.Nach Infusion von Aminoplasmal Sonderlösung,mit einem ungefähr 3fach höheren Methioningehalt als Aminoplasmal L5,wurden hingegen keine signifikanten Änderungen der intraerythrozytären Aminosäurenkonzentrationen beobachtet.Insbesondere blieben die Konzentrationen von Methionin und seinen Stoffwechselprodukten im Normbereich.Die Infusion einer bedarfsadaptierten Lösung (Aminofusin L 600) hatte keine signifikanten Änderungen der Aminosäurenkonzentrationen zur Folge.

Die gleichzeitig in dieser Studie ermittelten N-Bilanzergebnisse gehen aus der Tabelle hervor.

Stickstoffbilanz unter oraler Standarddiät der Vor- und Nachperiode (9,6 g N + 1800 Kcal/Tag) sowie unter totaler parenteraler Ernährung mit 4 verschiedenen L-Aminosäurenlösungen (7,5-8,1 g N + 1800 Kcal/Tag) (nach Jürgens et al.1978)

Aminosäurenlösung	Gemessene N-Bilanz,g N/Tag		
	Vorperiode	Infusionsperiode	Nachperiode
Aminosteril KE 800	+0,4	-1,5 (s)	+0,4
Aminoplasmal L 5	-0,7	-1,6 (s)	-0,6
Aminoplasmal Sonderlösung	-0,4	-0,8	+0,2
Aminofusin L 600	-0,8	-0,8	+0,2

s = signifikant

Die signifikant negativeren N-Bilanzen bei Infusion von Aminosteril KE 800 und Aminoplasmal L 5 sind nach Ansicht der Autoren u.a. auf die Störungen der intrazellulären Aminosäurenhomöostase zurückzuführen. Die Ursache hierfür sehen die Untersucher in der hinsichtlich der Aminosäurenbedarfsdeckung ungünstigen Zusammensetzung jener Lösungen. Die ebenfalls beobachteten Störungen im Serumaminosäurenmuster werden weiter unten abgehandelt.

Bei der Beurteilung der durch Traumen oder verschiedene Ernährungsregimen hervorgerufenen Veränderungen des intraerythrozytären Aminosäurenpools ist zu bedenken, daß die Erythrozyten eine Sonderstellung im menschlichen Organismus besitzen. So haben ausgereifte Erythrozyten keinen Zellkern; sie verfügen über besondere Stoffwechselwege zur Energiegewinnung. Somit können solche Untersuchungen nur eine begrenzte Auskunft über den Aminosäuren- und Proteinmetabolismus des Menschen geben.

2.1.7.2. Intramuskuläre Aminosäurenkonzentrationen

Den höchsten Anteil am Gesamtproteingehalt des Menschen hat die Muskulatur. Da der größte Teil der posttraumatisch auftretenden N-Verlust aus dem Muskelgewebe stammt, sind Studien über die durch pathologische Zustände (Hunger, Trauma, Operationen) hervorgerufenen Veränderungen des intrazellulären Aminosäurenpools des Muskelgewebes von großer Bedeutung für die Beurteilung des gestörten Proteinstoffwechsels und seine Beeinflussung durch eine orale bzw. parenterale Ernährung (Bergström 1975, Vinnars et al. 1975).

Vinnars et al. (1975) berichten über die postoperativen Veränderungen des extrazellulären (Plasma) und intrazellulären (Muskelzelle) Aminosäurenmusters bei Patienten mit abdominellen Operationen. Diesen Patienten wurde postoperativ lediglich eine Glukose-Fruktose-Elektrolyt-Lösung infundiert. Die Gesamtsumme der essentiellen Aminosäuren im Plasma bzw. in den Muskelzellen zeigte postoperativ keine wesentliche Abweichung von den bei gesunden Vergleichspersonen ermittelten Werten. Im Gegensatz dazu nahm bei den operierten Patienten, verglichen mit

Normalpersonen,die Gesamtsumme der nichtessentiellen Aminosäuren sowohl intrazellulär als auch extrazellulär ab.

Vinnars berechnete eine 16 % Abnahme des gesamten intrazellulären Aminosäurenpools der Muskulatur,wobei er den gesamten intrazellulären Aminosäurenpool der Muskulatur einer "Normalperson" (70 kg Körpergewicht) mit 86 g angibt.

Bei den intrazellulären Aminosäuren kam es postoperativ zu einem signifikanten Konzentrationsabfall von Glutamat,Glutamin, Prolin,Arginin und Lysin.Taurin,Valin und Phenylalanin stiegen hochsignifikant an.Die Konzentrationsabnahme von Serin,Glyzin, Alanin und Leuzin war signifikant.Tyrosin und Zitrullin stiegen in geringerm,aber signifikantem Ausmaß an.

Im Vergleich zu den Konzentrationsgradienten (intrazellulär/ Plasma) bei Normalpersonen kam es bei den Operierten zu einem hochsignifikanten Anstieg der Quotienten für Glyzin und Valin sowie zu einer signifikanten Zunahme für Serin,Alanin,Isoleuzin,Leuzin und Methionin.Daneben kam es postoperativ sowohl im Plasma als auch in der Muskelzelle zu einer Erhöhung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten.Diese Zunahme war jedoch nur für die Muskelzelle signifikant.

Diese postoperativ auftretenden Veränderungen des intrazellulären Aminosäurenmusters wurden mit Veränderungen nach einer 4 tägigen Nahrungskarenz verglichen.Hierbei kam es zu einer intrazellulären Konzentrationsabnahme der verzweigtkettigen Aminosäuren und zu einem Konzentrationsabfall von Threonin,Lysin, Phenylalanin und Tyrosin.Die Glutaminkonzentration blieb unverändert,während Glutamat sehr stark abfiel.

Aus dem unterschiedlichen Verhalten der intrazellulären Aminosäurenkonzentrationen nach Operationen bzw. Nahrungsrestriktion, die vor allem die Aminosäuren Isoleuzin,Threonin,Lysin,Phenylalanin,Glutamin und Glutaminsäure betrafen,schließen die Autoren,daß die bei der postoperativen proteinfreien Ernährung auftretenden Veränderungen des intrazellulären Aminosäurenmusters nicht allein auf die Proteinrestriktion zurückgeführt werden können.

Eine besondere Bedeutung kommt der essentiellen Aminosäure Lysin zu.Während die intrazelluläre Lysinkonzentration nach

der Fastenperiode nur wenig verändert war,zeigte sich postoperativ eine starke Konzentrationsabnahme.Die Autoren vermuten, daß dieser relative Lysinmangel in der Muskelzelle der limitierende Faktor für die Muskelproteinbiosynthese nach Traumen ist (Vinnars et al. 1975).Diese Hypothese konnte in Studien bei postoperativ vollständig parenteral ernährten Patienten erhärtet werden (Fürst et al. 1978).Es zeigte sich,daß zwischen den N-Bilanzergebnissen und dem intrazellulären Lysindefizit eine lineare Korrelation besteht.Die N-Bilanzen verbesserten sich in dem Ausmaß,mit dem durch Zufuhr von Aminosäuren der intrazelluläre Lysinpool normalisiert wurde.

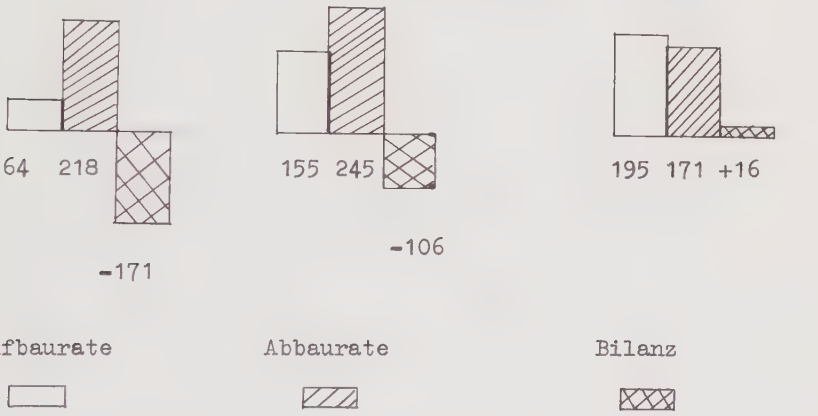
2.1.8. Beurteilung des Turnovers der Gesamtproteine mit Hilfe radioaktiv markierter Aminosäuren

Die Verwertung von oral (Hartig et al. 1979) bzw. parenteral zugeführten Aminosäuren für die Proteinbiosynthese kann durch radioaktive Markierung der verabreichten Aminosäuren untersucht werden.

Hartig et al. (1970 b) studierten bei Ratten den Einfluß der Nahrungskarenz auf den postoperativen Proteinstoffwechsel,wobei (15 N) markiertes Glyzin als Tracer diente.Die Proteinbiosyntheserate lag bei postoperativ ernährten Ratten im Bereich der Werte,wie sie bei nichtoperierten Ratten gemessen wurden. Eine Nahrungskarenz während der postoperativen Phase führte hingegen zu einer signifikanten Verminderung der Proteinsyntheserate.Die postoperative Nahrungszufuhr bzw. -restriktion hatte dagegen keinen signifikanten Einfluß auf die Katabolierate.Diese war,entsprechend dem Streßgrad,signifikant gegenüber den präoperativ gemessenen Werten erhöht (siehe Abbildung)

Abbau und Synthese von Körpereiweiß sowie N-Bilanz bei Ratten unter verschiedenen Streß- und Ernährungsbedingungen (nach Hartig et al. 1970 a,b)

operierte Ratten keine Nahrungszufuhr	operierte Ratten Sondenernährung per os	nichtoperierte Kontrolltiere Sondenernährung



Aufbaurate Abbaurate Bilanz

(jeweils in mg Stickstoff pro 24 h)

O'Keefe et al. (1974) führten bei 4 Patienten mit Hilfe von (14 C)markiertem Leuzin Untersuchungen über den prä- und postoperativen Proteinturnover durch. Am präoperativen Versuchstag wurde eine standardisierte orale Ernährung durchgeführt (jede Stunde 1,89 Kcal/kg KG plus 55 mg Protein/kg KG über 10 h). Postoperativ erhielten die Patienten dagegen kein Protein, sondern lediglich eine Glukose-Elektrolyt-Infusion. Es konnte gezeigt werden, daß nach der Operation die Proteinsyntheserate signifikant abfiel. Die Katabolierate hingegen war unverändert. Gleichzeitig war die N-Bilanz gegenüber den präoperativ ermittelten Werten deutlich negativ (s. Tabelle).

Effect of surgery on the average rate of total body protein synthesis and breakdown (O'Keefe et al. 1974)

	synthesis (g protein/day)	breakdown g protein/day)
preoperative	276	299
postoperative	242	302
change in rate	-34 ($p<0,001$)	+3 ($p<0,1$)

Hartig und Mitarbeiter (1970 a) untersuchten mittels Verabreichung von (15 N)Glyzin den Proteinturnover bei operierten und nichtoperierten Ratten.Die Tiere wurden oral mit einer Aminosäurenlösung (Aminofusin forte) und Sorbit ernährt.

Die operierten Tiere schieden vom 2.-4. postoperativen Tag signifikant größere N-Mengen mit dem Urin aus als die nichtoperierten Kontrolltiere.Hinsichtlich der N- und (15 N)-Ausscheidung mit dem Kot konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen operierten und nichtoperierten Tieren festgestellt werden. Insgesamt hatten die nichtoperierten Tiere während der 5 Versuchstage eine ausgeglichene N-Bilanz,während die operierten Ratten in den ersten drei postoperativen Tagen eine negative N-Bilanz aufwiesen.

Die Untersuchung der (15 N) Häufigkeit im Urin zeigte,daß diese bei den operierten Tieren kleiner war als bei den Kontrolltieren.Die Autoren interpretieren dies als einen Verdünnungseffekt des (15 N) Stromes durch die infolge der postoperativen Katabolie vermehrt auftretenden N-haltigen Proteinabbauprodukte.

Die operierten Tiere schieden signifikant höhere Mengen des zugeführten (15 N) im Urin aus als die Kontrolltiere.Dies deutet nach Ansicht der Autoren darauf hin,daß infolge des Operationsstresses die Verwertung der zugeführten Aminosäuren zur Proteinbiosynthese verringert ist.

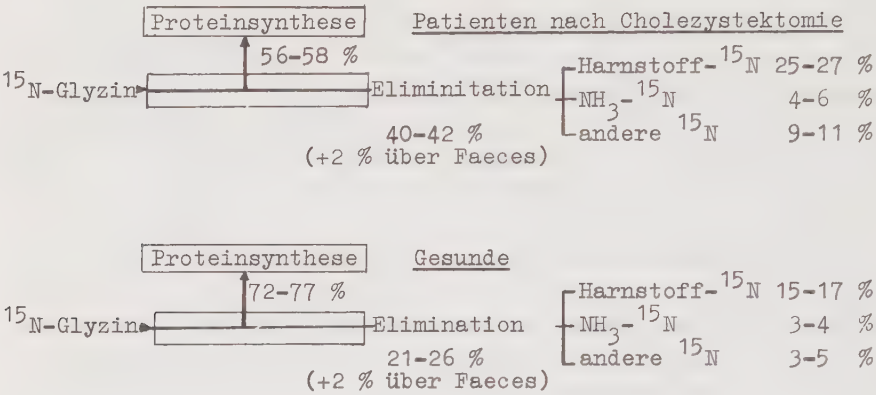
Die Analyse der verschiedenen Organe (Leber,Muskel,Niere,Wundgewebe) hinsichtlich ihres N-Gehaltes ergab,daß bei den operier-

ten Tieren eine Abnahme des Gesamt-N-Gehaltes auftrat.Verglichen mit den Kontrolltieren waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.Die Messung der Häufigkeit von (15 N) am Gesamt-N der verschiedenen Organe zeigte,daß bei den operierten Tieren eine Zunahme erfolgte,was für eine Verwertung des zugeführten Aminosäurengemisches für die Proteinbiosynthese spricht. Die oben erwähnte postoperativ auftretende schlechtere Verwertung der mit der Nahrung zugeführten Aminosäuren für die Proteinbiosynthese wird von den Autoren auf eine postoperativ signifikant erhöhte Proteinabbaurate zurückgeführt.Dagegen konnten die Autoren hinsichtlich der Proteinsyntheserate keinen signifikanten Unterschied zwischen den operierten und nichtoperierten Tieren feststellen.

In einer weiteren Studie dieser Autorengruppe (Hartig et al. 1976) wurde,ebenfalls unter Verwendung von (15 N) Glyzin als Tracer,die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren beim Menschen untersucht.Gesunde Versuchspersonen und operierte Patienten (Cholezystektomie) wurden 3 Tage vollständig parenteral ernährt.Dabei wurden 0,64 g L-Aminosäuren/kg KG/Tag (Aminofusin L-forte) und 24 Kcal/kg KG/Tag (Glukose-Fruktose-Sorbit-Xylit-Mischung) zugeführt.Zusätzlich wurden 2,5 mg (15 N) markiertes Glyzin/kg KG/Tag infundiert.

Die Ergebnisse gehen aus der folgenden Abbildung hervor.

Utilisation des (15 N) von markiertem Glyzin bei Gesunden und bei Patienten nach Cholezystektomie in Prozent der Zufuhr (Hartig et al. 1976)



Insgesamt wurden bei den Nichtoperierten 21-26 % des zugeführten (15 N) mit dem Urin ausgeschieden, während die Operierten 40-42 % des infundierten (15 N) ausschieden. Somit verblieben bei den Cholezystektomierten 56-58 % (15 N) im Körper, während sich für die Nichtoperierten ein Wert von 72-77 % ergab.

Gleichzeitig war bei den Operierten die N-Bilanz negativ (-9,4 g/Tag am 1. und 2. postoperativen Tag), während die gesunden Kontrollpersonen unter demselben Infusionsregimen eine fast ausgeglichene Bilanz aufwiesen (-1,3 g N/Tag an allen 3 Versuchstagen). Dies zeigt nach Ansicht der Autoren, daß bei Operierten vermehrt Aminosäuren zur Energiegewinnung herangezogen werden, während gleichzeitig die Proteinbiosynthese aus den zugeführten Aminosäuren vermindert ist.

Untersuchungen von Waterlow et al. (1977) an operierten Patienten, die oral ernährt werden konnten, brachten z.T. entgegengesetzte Ergebnisse wie die von Hartig et al. (1970 a,b, 1976).

Waterlow konnte zeigen, daß nach Traumen die Proteinsyntheserate signifikant erniedrigt ist, während die Katabolierate durch den Operationsstreß nicht signifikant beeinflußt wird.

Nach Ansicht von Waterlow ist die postoperativ erhöhte N-Ausscheidung damit auf die verminderte Proteinbiosyntheserate zurückzuführen.

Mean nitrogen balance in 11 patients before and after elective orthopedic surgery

parameter	N balance (g of N/day)	
	before	after
mean	-0,6	-7,5
SD	1,3	4,5
range	1,1 to -2,8	-1,8 to -16,4

Rates of protein turnover, synthesis, and breakdown in 11 patients before and after elective orthopedic surgery

protein	mean g of protein/kg/day		p_a
	before	after	
turnover	4,82±0,65	4,45±0,77	NS
synthesis	3,83±0,73	2,94±0,83	0,01
breakdown	3,88±0,66	3,66±0,65	NS

[a] NS, not significant
(Waterlow et al. 1977)

Alle erwähnten Veröffentlichungen machen deutlich, daß nach Traumen ein vermehrter N-Verlust auftritt. Widersprüchlich sind jedoch die Ergebnisse hinsichtlich des Zustandekommens dieser posttraumatisch gesteigerten N-Verluste. Nach Hartig und Mitarbeitern (1970 a,b, 1976) sind sie im wesentlichen auf eine erhöhte Katabolierate zurückzuführen.

Den Ergebnissen von O'Keefe et al. (1974) und Waterlow et al. (1977) zufolge bleibt die Proteinabbaurate nach Traumen unbeeinflußt, während die Syntheserate erniedrigt ist. Für diese Auffassung sprechen auch die Befunde von Young et al. (1969). Diese Autoren kommen aufgrund ihrer an Ratten durchgeführten Un-

tersuchungen über den Einbau von (14 C) Leuzin in die Ribosomenfraktion der Skelettmuskulatur zu dem Ergebnis,daß der Proteinkatabolismus,der nach einem Bruch des Femurs auftrat,auf eine Verminderung der Biosynthese der Muskelproteine zurückzuführen ist.Dieselbe Forschergruppe (Young et al. 1968) konnte zeigen,daß eine Infektion mit Salmonella typhimurium zu einer verminderten Inkorporation von (14 C) Leuzin in die an Muskelribosomen gebundene Peptide führt.Ferner stellten die Untersucher fest,daß die Anzahl der Polyribosomen abnahm,während die Fraktion der Mono- und Disomen zunahm.Nach Meinung der Autoren sind die negativen N-Bilanzen nach Infektionen auf eine verminderte Muskelproteinbiosynthese zurückzuführen.

Neuere Studien über den Proteinturnover bei Kindern mit Verbrennungen (Kien et al. 1978 a,b) zeigten,daß sowohl die Proteinsynthese- als auch -katabolierate gegenüber der Norm erhöht war.Die Kinder wurden oral bzw. parenteral ernährt und hatten während der Versuchsdauer positive N-Bilanzen.Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere und Ausdehnung der Verbrennungen einerseits und der Proteinsynthese- und -katabolierate andererseits.Schwerverbrannte (mehr als 60 % der Körperfläche) hatten 80-100 % größere Synthese- und Katabolieraten als Patienten ohne Verbrennungen (s.Tabelle)

Relationships between Extent of Thermal Injury and Aspects of Whole Protein Turnover (Kien et al. 1978 a)

	Patients grouped by Percent Total Burn			
Variable	I (0 %) (n=11)	II (0,5-24 %) (n=4)	III (25-59 %) (n=10)	IV (=60 %) (n=10)
Synthesis (g protein/ kg/day)	3,5±0,7	4,0±2,0	5,2±1,4	7,1±2,1
Breakdown (g protein/ kg/day)	3,1±0,6	3,3±1,0	3,9±1,6	6,3±1,8
Corrected S (g protein/ kg/day)	3,4±0,4	3,8±1,6	4,8±1,3	6,5±1,8
N-balance (g N/kg/ day)	0,05±0,06	0,08±0,16	0,21±0,13	0,26±0,19

Corrected S refers to the whole body protein synthetic rates corrected for fecal and wound N loss.

Neben der Steigerung des Proteinturnovers kam es auch zu einer Zunahme des Energieumsatzes (Kien et al. 1978 b).Hierbei bestand wiederum eine signifikante Korrelation zwischen Ausdehnung der Verbrennung und Steigerung des Energieumsatzes.Gleichzeitig konnte eine signifikante Korrelation zwischen Proteinsyntheserate und Höhe der Nichtproteinkalorienzufuhr nachgewiesen werden.

Nach Ansicht der Autoren können diese Veränderungen im Protein- und Energiestoffwechsel darauf zurückgeführt werden,daß der menschliche Organismus nach einer initialen Periode traumatisch bedingter Proteinverluste diese durch Steigerung des Proteinturnovers auszugleichen versucht.Dabei wird ein Großteil des gesteigerten Energieumsatzes für die Biosynthese von Proteinen benötigt.

Die Untersucher geben zu bedenken,daß diese Ergebnisse,die bei ausreichend ernährten Kindern ermittelt wurden,nicht ohne weiteres auf ein anderes Patientengut übertragen werden dürfen.

2.1.9. Beurteilung des Proteinstoffwechsels durch Screening der Plasmaproteine

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Verwertung parenteral zugeführter Aminosäurengemische ist die Bestimmung der Konzentrationen der Plasmaproteine.

Nach Traumen,wie z.B. Verbrennungen (Kohn und Cort 1969, Arturson et al. 1969,Wilmore et al. 1974),Operationen (Kult et al. 1975 a,b),Frakturen (Cuthbertson et al. 1969,Burri et al. 1973) und bei Mangelernährung (Mc Farlane et al. 1969,Sirisinha et al. 1973,Bistrian et al. 1975, Bessert und Stute 1977) kommt es zu einer Konzentrationsabnahme verschiedener Plasmaproteine.Als Ursachen werden diskutiert erhöhte Katabolieraten (Davies und Liljedahl 1970),verminderte Syntheseraten infolge Substratmangels (Kult et al. 1974) und erhöhte Verluste bei Verbrennungen infolge der erhöhten Gefäßpermeabi-

lität.

Die Normalisierung der Konzentrationen der Plasmaproteine ist daher ein geeigneter Parameter zur Verbesserung des Eiweißhaushaltes durch die Zufuhr von Proteinbausteinen und Nichtproteinkalorien.

2.1.9.1. Gesamteiweißkonzentration

Die Gesamteiweißkonzentration im Serum wird von einigen Autoren zur Beurteilung des Proteinhaushaltes herangezogen (Böhmer 1973/4,Dölp et al.1973/4 b,Striebel et al. 1976).Diese Untersuchungen zeigen,daß es nach Traumen zu einer Abnahme des Gesamtproteingehaltes im Serum kommt.

Die einzelnen Proteinfraktionen verhalten sich dabei unterschiedlich.So beobachteten Dölp et al. (1973/4 b) bei Patienten mit Ureter- und Nierenoperationen während der ersten 3 postoperativen Tage insgesamt einen hochsignifkanten Abfall der Gesamtproteinkonzentration im Serum.Bei der Untersuchung der einzelnen Plasmaproteinkomponenten zeigte sich ein starker Konzentrationsanstieg der Alpha-1- und Alpha-2-Globuline,während die Albuminkonzentration stark erniedrigt war.Nach Verletzungen, Verbrennungen,Infektionen etc. kommt es in der Leber zu einer erhöhten Synthese einiger Glykoproteine,der sogenannten "acute-phase reactants" (Übersicht bei Koj 1970).Entzündungen,Antigenzufuhr etc. führen bekanntlich zu einer gesteigerten Synthese von Gamma-Globulinen durch die Plasmazellen.Dobryszycka und Mitarbeiter (1969) konnten bei traumatisierten Menschen und Tieren eine gesteigerte de novo Synthese und einen Anstieg der Plasmakonzentration von Hapto-Globin nachweisen.Kukral und Mitarbeiter (1969) beobachteten bei Verbrennungspatienten im posttraumatischen Verlauf eine gesteigerte Fibrinogensynthese und einen Anstieg der Plasmafibrinogenkonzentration.

Das Problem der Beurteilung der Beeinflussung des Proteinstoffwechsels durch Zufuhr von Proteinbausteinen und Nichtproteinkalorien liegt darin,aus der Vielzahl der Plasmaproteine ein geeignetes zu finden,dessen Konzentrationsabweichung von der Norm frühzeitig eine zuverlässige Auskunft über den Ei-

weißhaushalt gibt.

2.1.9.2. Immunglobuline

Arturson und Mitarbeiter (1969) untersuchten bei Schwerverbrannten die Konzentrationen der Immunglobuline (IgA,IgM,IgD, IgE) im Serum.Die Konzentration dieser Immunglobuline fiel am 2.-3. posttraumatischen Tag auf die tiefsten Werte ab,um dann erneut anzusteigen.Während des 3.-10. Tages nach der Verbrennung erreichten die Immunglobuline wieder die normale Konzentration im Serum.IgM stieg in der 2. Woche nach der Verbrennung signifikant über den Normwert,um in der 3. Woche wieder auf die normale Konzentration abzufallen.Hinsichtlich des Verhaltens der Immunglobulinkonzentrationsänderungen und der Schwere der Verbrennungen ergab sich eine gewisse Korrelation.Im Gegensatz zu den Immunglobulinen zeigten die sogenannten "acute-phase reactants" (Haptoglobin,Transferrin,Alpha-1-,Antitrypsin,Beta-Lipoprotein) und das Cäruloplasmin einen posttraumatischen Konzentrationsanstieg.

Als Ursachen dieses posttraumatischen Verhaltens der Immunglobuline wird eine erhöhte Katabolie- bzw. verminderte Syntheserate sowie ein Austritt dieser Proteine aus dem intravasalen Raum diskutiert.Letzteres zeigte sich in einer Konzentrationszunahme der Immunglobuline in der Brandblasenflüssigkeit (Arturson et al. 1969).

Auch größere Frakturen führen zur Veränderung der Immunglobulinkonzentration im Serum,deren Ausmaß von der Schwere des Traumas und der Umgebungstemperatur abhängig ist (Cuthbertson et al. 1969).

Kult und Mitarbeiter (1975 a,b) beobachteten nach Operationen einen Abfall von IgA und IgM.Diejenigen Patienten,die postoperativ mit einer Kohlenhydratlösung (1650 Kcal/Tag;Fruktose: Glukose:Xylit=2:1:1) und Aminosäurenlösungen (17,25 g/Tag; 8 essentielle Aminosäuren plus L-Histidin) ernährt wurden, zeigten gegenüber Patienten,die lediglich eine Elektrolytlösung mit Vitaminen erhielten,signifikant höhere Konzentrationen für IgM.

2.1.9.3. Albumin

2.1.9.3.1. Beeinflussung des intravasalen Albuminpools

Die Albuminkonzentration im Serum wird von einigen Autoren zur Beurteilung des Proteinhaushaltes herangezogen (Mc Farlane et al. 1969,Daly et al. 1974,Kult et al. 1975 a,b,Skillmann et al. 1976).

In der schon erwähnten Studie von Kult et al. (1975 a,b) konnte gezeigt werden,daß es nach abdominellen Operationen zu einem signifikanten Abfall der Albuminkonzentration während der ersten postoperativen Tage kam.Gegenüber den postoperativ mit einer Elektrolyt-Vitamin-Lösung ernährten Patienten wiesen die mit Kohlenhydraten und Aminosäurenlösungen parenteral ernährten Patienten vom 4.-7. postoperativen Tag eine signifikant höhere Albuminkonzentration auf.Daly und Mitarbeiter (1974) untersuchten bei operierten Ratten den Einfluß unterschiedlicher oraler bzw. parenteraler Ernährungsregimen auf das Verhalten der Serumalbuminkonzentration.

Die Tiere,die ausreichend mit Aminosäuren und Glukose ernährt wurden,hatten postoperativ normale Albuminkonzentrationen. Hingegen wurde bei den Tieren,die auf parenteralem Weg die gleiche Kalorienzufuhr in Form von Glukose ohne Proteinzufuhr erhielten,eine signifikante Erniedrigung der Serumalbuminkonzentration gemessen.Die Autoren führen dies auf eine verminderte Albuminsynthese der Leber zurück.Diese Verminderung ist wahrscheinlich eine Folge der Schädigung der Leberzellen durch die hohe Glukosezufuhr,die sich in einer massiven fettigen Infiltration der Leber manifestiert.Interessanterweise zeigten Ratten,die auf oralem Wege eine vergleichbar hohe Kalorienzufuhr in Form von hochprozentigen Glukoselösungen ohne Proteinzufuhr erhielten,eine geringere Fettinfiltration der Leber und signifikant höhere Albuminspiegel als die eben erwähnte Gruppe.

Wilmore und Mitarbeiter (1974) konnten bei Verbrennungspatienten anhand von N-Bilanzuntersuchungen die proteinsparende Wirkung von STH Gaben nachweisen.Hinsichtlich der Albuminkonzentration im Serum waren jedoch keine signifikanten Unterschiede

zwischen Patienten mit und ohne STH Zufuhr festzustellen.Bei beiden Patientengruppen war die Albuminkonzentration im Serum erniedrigt.

Skillmann und Mitarbeiter (1976) verglichen bei Patienten mit abdominellen Operationen den Effekt einer postoperativen Ernährung mit Glukose bzw. mit L-Aminosäurenlösungen auf die Albuminsynthese und die Albuminkonzentration im Serum.Die beiden unterschiedlich parenteral ernährten Gruppen zeigten im postoperativen Verlauf hinsichtlich der Serumalbuminkonzentration keine signifikanten Unterschiede.Diese war am 4. postoperativen Tag in beiden Gruppen signifikant niedriger als die präoperativ gemessenen Werte.Hingegen konnte hinsichtlich der Albuminsyntheserate ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden different ernährten Patientengruppen verifiziert werden.Die Patienten,die die L-Aminosäurenlösung erhielten,zeigten eine Albuminsyntheserate von 237±24 mg/kg KG/24 h,während die mit Glukoseinfusion therapierte Gruppe eine Syntheserate von 157±23 mg/kg KG/24 h hatte.Diese Untersuchungen verdeutlichen,daß die durch den postoperativen Katabolismus freiwerdenden Aminosäuren nicht für eine maximale Albuminsynthese ausreichen.Die Ursachen für die gesteigerte Albuminsyntheserate bei Zufuhr von L-Aminosäuren können aufgrund dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Anhand von Messungen der ^{15}N Inkorporation in das Serumalbumin konnten Yoshida et al. (1976) zeigen,daß bei proteinfrei ernährten Ratten die Albuminsyntheserate gegenüber Ratten,die oral bzw. parenteral Aminosäurengemische erhielten,signifikant erniedrigt war.

2.1.9.3.2. Veränderungen des extravasalen Albuminpools

Aus den oben genannten Untersuchungen geht z.T. hervor,daß die Plasmakonzentration des Albumins nur begrenzt für die Beurteilung des Proteinernährungszustandes und seine Beeinflussung durch verschiedene Ernährungsregimen geeignet ist.

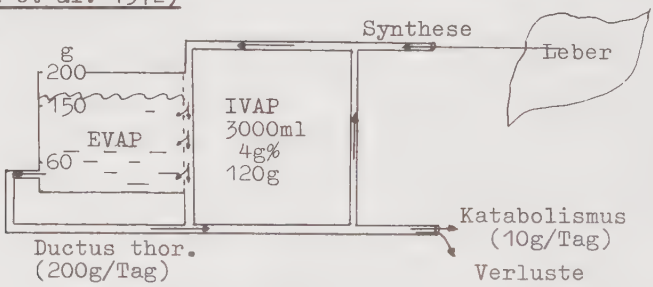
Dies mag auch daran liegen,daß der intravasale Albuminpool nur ungefähr 40 % des gesamten Albuminbestandes des menschlichen

Organismus ausmacht.

Kudlicka und Mitarbeiter (1970,1972,1975) wählten die Albuminverteilung auf den intra- und extravaskulären Raum als Methode zur Beurteilung des Proteinernährungszustandes.Die Autoren gehen von der Arbeitshypothese aus,"daß der extravaskuläre Albuminpool unter Einfluß der Ernährungssituation weitgehend als Reserve schwankt und zur empfindlichen Messung des Eiweißernährungszustandes und seiner Veränderungen benutzt werden kann". (zit. nach Kudlicka et al. 1972)

Die Bestimmung der Albumindistribution erfolgt durch Verabreichung von radioaktiv markiertem ^{125}J-Albumin und Beobachtung des Aktivitätsabfalls im Plasma.Bestimmt werden der extravaskuläre und der totale Albuminpool,die prozentuale und die absolute Abbaurate pro Tag und die Halbwertszeit.

Schema der Albuminverteilung und Doppelzirkulation (IVAP=der intravaskuläre Kreislauf,EVAP=der extravaskuläre Albuminpool) (nach Kudlicka et al. 1972)



Bei Patienten,die infolge einer Magenresektion an einem Proteinmangel litten,manifestierte sich dieser Proteinmangel vor allem in einer signifikanten Abnahme des extravaskulären Albuminpools (Kudlicka et al. 1970).

Vergleich von absoluten Verteilungsparametern des Albumins in einer Gruppe von 6 Patienten mit Mangelernährung vor und nach der Behandlung mit Daten einer Kontrollgruppe (modifiziert nach Kudlicka et al. 1970)

Parameter	Kontrollgruppe (n=22)		Operierte (n=6)		nach Behandlung (n=6)	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
A.tot. g	285,99	53,54	206,19	55,49	262,04	37,7
IVAP g	116,94	23,36	911,42	26,06	102,49	13,15
EVAP g	169,02	38,58	107,25	22,19	157,88	29,88

Durch eine parenterale Zusatzernährung mit Aminosäurenlösungen, Plasma und Blutersatz kam es bei den Patienten zu einer Gesamtzunahme des Albumins um 56 g, von denen sich 51 g im extravasalen Raum befanden. Dagegen war die Zunahme des Albumins im Plasma vergleichsweise gering (siehe Tabelle).

Die kombinierte Zufuhr von anabolen Steroiden und einer L-Aminosäurenlösung führte gegenüber der alleinigen Zufuhr von L-Aminorsäuren zu einer weitern Zunahme des extravaskulären Albuminpools (Kudlicka et al. 1972,1975).

2.1.9.4. Serumtransferrin

Ein weiteres Plasmaprotein, das zur Beurteilung des Eiweißhaushaltes herangezogen wird, ist das Transferrin (Kult et al. 1973, 1974,1975 a,b, Kult 1976).

Mc Farlane und Mitarbeiter (1969) konnten bei Kindern mit Marasmus bzw. Kwashiorkor zeigen, daß von allen verwendeten Beurteilungskriterien des Proteinhaushaltes (Gesamtprotein, Albumin, Bilirubin, Hydroxyprolin-Index, Plasmaaminosäuren-Verhalten) lediglich die Serumtransferrinkonzentration als Parameter für die Schwere des Proteinmangels und seiner Beeinflussung durch die Ernährung geeignet war.

Bei Patienten, die infolge einer eingeschränkten Nierenfunktion

regelmäßig dialysiert werden müssen,kommt es durch die Dialyse zu einem Verlust von Aminosäuren und Peptiden.Kult et al. (1973/4) beobachteten bei einem solchen Patientengut signifikant erniedrigte Transferrinkonzentrationen bei gleichzeitig normalen Werten für die Albumin- und Gesamtproteinkonzentration im Plasma.Durch eine Zufuhr von L-Aminosäurenlösungen nach jeder Dialyse wurde nach 12 Wochen eine Normalisierung der Transferrinwerte erreicht.Anhand der Bestimmung des Transferrinspiegels konnten Kult et al. (1974) die Essentialität des L-Histidins bei Urämiekranken nachweisen.Sowohl die ausschließlich diätätisch behandelten Patienten (eingeschränkte Eiweißzufuhr:0,4 g Protein/kg/Tag) als auch die dialysierten Patienten mit einer entsprechend höheren täglichen Eiweißzufuhr (1 g Protein/kg/Tag) zeigten bei einer täglichen oralen L-Histidinzufuhr von 1,5 g eine signifikante Verbesserung der Transferrinspiegel.

Dieselbe Autorengruppe (Kult et al. 1975 a,b) beobachtete bei Patienten mit Magenresektion bzw. Cholezystektomie während des postoperativen Verlaufs eine Abnahme der Serumtransferrinkonzentration.

Durch eine parenterale Zufuhr von L-Aminosäuren (17,25 g AS/Tag; 8 essentielle L-AS + L-Histidin) und Kohlenhydratmischungen (Fruktose:Glukose:Xylit=2:1:1;1650 Kcal/Tag) konnte bereits am 4. postoperativen Tag eine Normalisierung des Transferrinspiegels erreicht werden.Hingegen zeigten die Patienten,die lediglich eine Elektrolyt-Vitamin-Infusion erhielten,einen weiteren Abfall des Serumtransferrins bis zum 7. postoperativen Tag.Selbst am 10. postoperativen Tag lagen die Transferrinspiegel in dieser Gruppe noch signifikant unter den präoperativ ermittelten Werten.

2.1.9.5. Komplementsystem

Das Komplementsystem des Serums besteht aus einer Vielzahl von Proteinkomponenten.Das Komplement spielt eine bedeutende Rolle bei der Infektabwehr des Organismus,da es an zahlreichen Antigen-Antikörperreaktionen teilnimmt.

Unterernährung führt bei Kindern zu einer signifikanten Verminderung der Komplementfaktoren C_{1q},C_{1s},C_3,C_5,C_6,C_8,C_9 und C_3Proaktivator im Plasma.Eine Ausnahme bildet der Faktor C_4, der nicht signifikant gegenüber der Norm erniedrigt ist (Sirisinha et al. 1973).Ein Vergleich unterschiedlicher oraler Ernährungsregimen bei diesen Kindern zeigt,daß die Normalisierung des Komplementsystems in erster Linie von der Höhe der Proteinzufuhr abhängig ist.Die Autoren sind der Ansicht,daß die Hauptursache der erniedrigten Komplementfaktoren im Plasma in einer infolge verminderten Substratangebots reduzierten Proteinbiosynthese zu sehen ist.Als ein weiterer Faktor für die erniedrigten Komplementfaktoren ist außerdem ein infektionsbedingter,erhöhter Komplementverbrauch zu diskutieren.

Kult und Mitarbeiter (1974) fanden bei chronisch Nierenkranken ebenfalls eine Erniedrigung der meisten Komplementfaktoren (C_{1q},C_3,C_{3c},C_{1s}-Inaktivator,C_3-Aktivator).Hingegen war die Konzentration des C_4Komplements gegenüber der Norm erhöht.Dabei zeigten ungefähr 65 % der konservativ diätätisch therapierten (0,4 g KE - Protein/kg KG/Tag) und 95 % der hämodialysierten Patienten (1 g Protein/kg KG/Tag) erniedrigte Werte für die oben angegebenen Komplementkomponenten.Durch die parenterale Zufuhr von 25 g L-Aminosäuren nach jeder Hämodialyse konnte innerhalb von 16 Wochen bei 90 % der hämodialysierten Patienten eine Normalisierung der Komplementkomponenten erreicht werden.Lediglich das erhöhte C_4 blieb durch diese Therapie unbeeinflußt.Als Ursache der Erniedrigung des Komplements diskutieren die Autoren einen Mangel an essentiellen Aminosäuren bzw. ein L-Histidin Defizit.

Auch postoperativ kommt es zu einem Abfall von C_3,C_{3c},C_3-Aktivator und C_{1q}.Verglichen mit Patienten,die ausschließlich Elektrolyt-Vitamin-Infusionen erhielten,zeigten die Patienten,die mit Kohlenhydraten und L-Aminosäuren (8 essentielle Aminosäuren + L-Histidin) parenteral ernährt wurden,signifikant höhere Konzentrationen der Komplementkomponenten C_{1q} und C_3-Aktivator (Kult et al. 1975 a,b).Außerdem konnten,wie schon weiter oben erwähnt,bei diesen Patienten signifikant höhere Konzentrationen

für IgG,Gesamteiweiß,Präalbumin,Albumin,retinolbindendes Protein und Transferrin im Plasma beobachtet werden.Gleichzeitig war bei den Patienten,die die essentiellen L-Aminosäuren plus L-Histidin erhielten,die Serumharnstoffkonzentration signifikant niedriger als bei den mit Elektrolyt-Vitamin-Infusionen therapierten Patienten.Nach Ansicht der Untersucher führt eine ausreichende Kalorienzufuhr zu einer Verminderung der postoperativen Proteinkatabolie.Die Zufuhr von essentiellen Aminosäuren soll dabei eine verstärkte Reutilisation des beim Proteinabbau anfallenden Harnstoff-N zur Proteinbiosynthese bewirken.

Schellerer und Wagner (1976) konnten anhand der postoperativen Bestimmung des Tetanusantikörpers im Blut zeigen,daß eine vollständige parenterale Ernährung mit Aminosäuren- und Kohlehydraten (bei gleicher Gesamtkalorienzufuhr) zu einer deutlichen Verbesserung der Immunitätsreaktion führt.

2.2. Die Ausseinandersetzung um das optimale Aminosäurenmuster in der Nährlösung

2.2.1. Indikationen für die Zufuhr von Aminosäurenlösungen in der Kinderheilkunde

Die Zielsetzung einer intravenösen Ernährung in der Kinderheilkunde kann man folgendermaßen definieren:

1. Es soll der Ernährungszustand des Patienten für eine gewisse Zeitspanne,in der der Gastrointestinaltrakt seine Funktion nicht ausüben kann oder soll,gewahrt oder verbessert werden.
2. Es soll ein normales Wachstum erreicht werden.
3. Die geistige Entwicklung soll sich normal vollziehen.

Die Energiereserven von Frühgeborenen,Small-for-date Children und Neugeborenen sind im Vergleich zum Erwachsenen äußerst gering (s. Tabelle).

		Kalorienreserve (Fett+ Protein+Glykogen) Kcal/kg	Nichtproteinkalorien (Glykogen+Fett) Kcal/kg
Frühgeburt	(1000g)	450	110
Frühgeburt	(2000g)	950	485
Normalgeburt	(3500g)	1980	1580

(nach Heird et al. 1972 a)

Anhand dieser Energiereserven und dem täglichen minimalen Energiebedarf berechneten Heird et al. (1972 a) überschlagsmäßig die Zeit,die unterschiedlich reife Früh- und Neugeborene ohne Nahrung überleben könnten.Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g ergab sich eine Zeitspanne von ungefähr 3 - 4 Tagen,für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 2000 g eine Zeitspanne von 12 Tagen und für normale Neugeborene eine solche von 32 Tagen.Durch Einwirkung von Streßfaktoren (Kälte,Operationen) wird der Energiebedarf erhöht und dementsprechend die Überlebenszeit bei vollständiger Nahrungsrestriktion verkürzt.Daraus ergibt sich,daß die Nahrungszufuhr um so dringlicher ist,je geringer das Geburtsgewicht des Kindes ist.

Mac Mahon et al. (1975) berichten über die Mortalitätsrate von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1050 g. Von den insgesamt 96 Kindern dieser Gruppe starben innerhalb der ersten 24 h 53 %.23 % starben zwischen dem ersten und siebten Tag,5 % im Verlauf der anschließenden zwei Wochen.Nach Ansicht der Autoren ist die hohe Mortalitätsrate in erster Linie auf die rasche Erschöpfung der geringen Energiereserven zurückzuführen.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter,in dem das Wachstum bereits abgeschlossen ist,geht es in der Kindheitsperiode nicht nur um die Erhaltung des Körpergewichts,der Organstrukturen und -funktionen,sondern vor allem um ein normales Wachstum.Dabei kommt der Proteinzufuhr in der Kindheit ein besonderes Gewicht zu,da für die rasche Wachstumsperiode von Früh- und Neugeborenen,d.h.

für die Zellteilung und das Zellwachstum,ausreichend Proteinbausteine zur Verfügung stehen müssen.Zeichen dieses raschen Wachstums ist die ständig positive Stickstoffbilanz.Dies steht im Gegensatz zum Erwachsenenalter,in dem insgesamt ausgeglichene N-Bilanzen vorherrschen.

Frühgeborene kommen zur Welt,wenn das Gehirnwachstum noch schnell voranschreitet.Winick et al. (1968) wiesen nach,daß hierbei in der zweiten Schwangerschaftshälfte die größte Wachstumsgeschwindigkeit erreicht wird.Andere Studien (Winick et al. 1971) verdeutlichen,daß prä- und postnatale Unterernährung zu einer ausgeprägten Verminderung der Zellzahl des Gehirns führt.

Hinsichtlich der Dringlichkeit des Beginns einer parenteralen Ernährung sind an erster Stelle die "small for date children" zu nennen,da diese bereits intrauterin mangelernährt wurden und gleichzeitig in einer Phase der schnellen Gerhirnentwicklung zur Welt kommen.An zweiter Stelle folgen die Frühgeborenen deren Geburtsgewicht dem Gestationsalter entspricht.Zwar wurden diese Kinder intrauterin normal ernährt,jedoch kommen auch sie in der Phase des schnellsten Gehirnwachstums zur Welt. Dagegen sind normale Neugeborene aufgrund ihrer größeren Energievorräte und des weiter fortgeschrittenen Gehirnwachstums weniger empfindlich gegenüber kurzen Hungerperioden.

Im Folgenden soll kurz auf einige für die frühe Kindheit charakteristische Krankheitsbilder,die eine Indikation für die parenterale Ernährung darstellen,eingegangen werden.

Indikationen für eine parenterale Ernährung in der Kinderheilkunde (nach Heird et al. 1972 a,Shmerling 1975,Diekmann 1974)

I. Frühgeburten
   1. Trinkschwäche,mangelhafte orale Nahrungsaufnahme
   2. Respiratory distress Syndrom
   3. Mißbildung des Magen-Darm-Traktes

II. Neugeborene
1. Mißbildung des Magen-Darm-Traktes
2. Protrahierte infantile Diarrhoe

III. Weitere Indikationen
-Akute hämorrhagische Pankreatitis
-Fistelbildung des Magen-Darm-Traktes
-Morbus Crohn
-Ulcerative Colitis
-Posttraumatische Zustände
-Akutes Nierenversagen

Die Diagnose "Frühgeburt" ist noch keine Indikation für eine vollständige parenterale Ernährung,solange ausreichend oral ernährt werden kann (Jürgens et al. 1973,Heird und Winters 1975).Oftmals ist letzteres jedoch infolge Trinkschwäche,häufigem Spucken,Gefahr der Aspiration,etc. nicht möglich.Daher verabreichten einige Autoren zusätzlich zu der oral aufgenommenen Nahrung auch auf parenteralem Wege Nährstoffe,vor allem Proteinbausteine.

So berichten Schreier et al. (1973) über den guten Erfolg einer zusätzlichen parenteralen L-Aminosäurenzufuhr hinsichtlich der Gehirnentwicklung,gemessen an der Zunahme des Kopfumfanges, und hinsichtlich der Gewichtszunahme.Die von den Autoren auf diese Weise ernährte Gruppe von Frühgeborenen zeigte gegenüber einer Kontrollgruppe,der neben der oralen Nahrung nur Glukose infundiert wurde,eine signifikante Steigerung der Gewichtszunahme und des Kopfumfanges.Pildes und Mitarbeiter (1973) wenden ein ähnliches Ernährungsprogramm (intravenöse Zusatzernährung mit Glukose und L-Aminosäuren) an.Sie untersuchten den Effekt hinsichtlich Mortalität und Gewichtszunahme bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g.Während die Mortalität durch die parenterale Zusatzernährung nicht gesenkt werden konnte,zeigten die Gruppen,die zusätzlich zu der oralen Nahrungszufuhr und parenteralen Verabreichung von Glukose noch L-Aminosäuren erhielten,signifikant höhere Gewichtszunahmen.

Auch Abitol et al. (1975) konnten bei einer zusätzlichen par-

enteralen Ernährung von Frühgeborenen (Geburtsgewicht unter 1200 g) die Mortalität nicht senken.Häufigste Todesursache bei diesen Kindern war das sogenannte "respiratory distress syndrome".Cashore et al. (1975) berichten über ein parenterales Ernährungsprogramm bei Frühgeborenen (Geburtsgewicht kleiner als 1500 g),bestehend aus Fettemulsionen,Glukose und Proteinhydrolysat,das zusätzlich zu oral zugeführter Milch gegeben wurde.Von den überlebenden Kindern (19 von 23) zeigten alle annähernd intrauterine Wachstumsraten.Aus den deutlich reduzierten Komplikationsraten bei Kindern (geringere Häufigkeit von Hyperbilirubinämie und Apnoe,seltenere Notwendigkeit zur künstlichen Beatmung) schließen die Autoren,daß diese Komplikationen bei Frühgeborenen vor allem durch eine postnatale Unterernährung verursacht werden.

Die Erforschung des physiologischen Bedarfs an Energieträgern und Proteinbausteinen bei Frühgeborenen in Abhängigkeit von ihrer unterschiedlichen Reife befindet sich heute noch in den Anfangsstadien.Daneben ist unbekannt,welche Langzeitfolgen die parenterale Ernährung besitzt.Daher muß die Indikation für eine vollständige parenterale Ernährung bei Frühgeborenen sehr streng gestellt werden (Jürgens et al. 1973).

Diese Form der Nahrungszufuhr ist indiziert beim Respiratory Distress Syndrom (RDS),da bei diesem Krankheitsbild eine orale Ernährung unmöglich ist.Unter diesem Begriff werden alle Neugeborenenerkrankungen zusammengefaßt,die zu einer Atemnot und damit zu einer Hypoxie und Azidose führen.Morphologisch ist diese Erkrankung durch das Auftreten hyaliner Membranen an den Innenflächen der Alveolen gekennzeichnet.Als pathogenetische Faktoren dieser vor allem bei Frühgeborenen vorkommenden Erkrankungen werden diskutiert:Unreife des Lungengewebes mit gesteigerter Gefäßpermeabilität,mangelnde Bildung des oberflächenaktiven Anti-Atelektase-Faktors etc. (Seifert 1974).Im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit ist die Hypothese Ghadimis über die Entstehung dieses Respiratory Distress Syndroms interessant (Ghadimi et al. 1973 a).Hiernach ist die Hauptursache dieses Krankheitsbildes ein Proteinmangel bei gleichzeitiger Unreife des Organismus.Ghadimis Hypothese stützt sich im we-

sentlichen auf folgende Beobachtungen:Das Respiratory Distress Syndrom kommt hauptsächlich bei Frühgeborenen mit ihren geringen Energie- und Proteinreserven vor.Verabreicht man dem mütterlichen Organismus mindestens 24 h vor der Geburt des Kindes Glukokortikoide,wird die Häufigkeit des Respiratory Distress Syndroms gesenkt,eine Beobachtung,die auch von anderen Autoren beschrieben wird (Dluholucky et al. 1976).Infekte der Mutter kurz vor der Geburt des Kindes bewirken durch ihre Glukokortikoidfreisetzung im mütterlichen Organismus ebenfalls eine geringere Häufigkeit des RDS bei Frühgeborenen.Die Glukokortikoide würden im mütterlichen Organismus zu einem Abbau der Muskelproteine führen,womit dem kindlichen Organismus via Nabelvene Proteinbausteine im Überfluß zur Verfügung ständen.Da die Glukokortikoide nur auf die Muskelproteine katabol wirkten,dagegen anabol auf Gewebe (Lunge,Leber,Nieren), würden noch während des intrauterinen Lebens günstige Bedingungen für die Reifung der Lunge,insbesondere für die Produktion des Surfactant geschaffen.Eine Glukokortikoidgabe beim Frühgeborenen würde deshalb zu keiner Verhinderung der RDS führen,da ja das Frühgeborene keine Energie- und Proteinreserven zur Verfügung habe. Als weiteren Beweis für die Richtigkeit seiner Hypothese wertet Ghadimi die erfolgreiche Therapie des RDS durch die parenterale Zufuhr einer L-Aminosäurenlösung und Glukose (Ghadimi et al. 1975).Wenn auch andere Autoren nicht diese Ansicht vertreten,so stimmen doch ihre Ergebnisse bei der totalen parenteralen Ernährung beim RDS hinsichtlich der guten Erfolge,gemessen an Gewichtsgewinn und allgemeinem klinischen Befinden, mit den Ergebnissen Ghadimis überein (Jürgens et al. 1973).

Die häufigste Indikation für eine vollständige parenterale Ernährung in der frühen Kindheit sind Zustände nach chirurgischer Korrektur angeborener Mißbildungen des Magen-Darm-Traktes (Atresien,Gastroschisis,Omphalocele etc.).

Auch hier werden über gute Erfolge mit den verschiedensten Infusionsregimen berichtet (Fox et al. 1973,Borresen und Knutrud 1973,Stauffer et al. 1973,Puri et al. 1975,Das und Filler 1973,Schärli und Rumlova 1975).Die Fortschritte bei der operativen Korrektur von Mißbildungen des Gastrointestinaltraktes

sind nach Ansicht der meisten Autoren vor allem auch auf die Fortschritte in der vollständigen parenteralen Ernährung zurückzuführen.

Eine weitere sehr häufige Indikation zur vollständigen parenteralen Ernährung in der Neugeborenenperiode stellen die Krankheitsbilder dar,die unter dem Begriff "chronische Diarrhoe" (protracted Diarrhea of Infancy,nonspecific protracted diarrheal syndrom of infancy) zusammengefaßt werden.

Avery et al. (1968) berichten von 8 Kindern mit "intractable diarrhea",die folgende gemeinsame Merkmale zeigen:

a) Die Diarrhoe dauerte länger als 2 Wochen.
b) Alle Kinder waren zu Beginn der Krankheit jünger als 3 Monate.
c) Es ließen sich weder röntgenologisch Ursachen dieser Diarrhoe feststellen,noch waren in den Stuhlkontrollen Erreger nachweisbar.

Dieses Krankheitsbild zeigte trotz Steroidtherapie und chirurgischen Maßnahmen eine hohe Mortalität. Avery stellt die Hypothese auf,daß diese Kinder Opfer eines Circulus vitiosus geworden sind.Dieser beginnt mit der Diarrhoe und Malabsorption,was zu einer Unterernährung führt.Daraus resultieren funktionelle und pathologisch-anatomische Veränderungen des Darms (verminderte Mitoserate der Darmschleimhaut,Verminderung der Zottenhöhe etc.),Veränderungen der Darmflora,woraus wiederum eine verminderte Absorption oral aufgenommener Nahrungsstoffe und damit eine weitere Verschlechterung der Situation resultiert.Es kommt letztlich zu einer Verselbständigung der Diarrhoe,sie gelangt in ein chronisches therapierefraktäres Stadium.Diese Theorie zur Entstehung der chronischen Diarrhoe wird auch von anderen Autoren vertreten (Ghadimi et al. 1973 b).

Die Therapie zur Durchbrechung dieses Circulus vitiosus besteht in der parenteralen Zufuhr von Proteinbausteinen und Energielieferanten,durch die gute Erfolge erzielt werden (Stegink et al. 1971,Hyman et al. 1971,Lloyd - Still et al. 1973, Banister et al. 1975).

Nachdem die wichtigsten Indikationen für eine vollständige

parenterale Ernährung in der Kinderheilkunde kurz umrissen sind,soll im Folgenden auf die in der Kinderheilkunde angewandten Aminosäurenlösungen eingegangen werden.

2.2.2. Proteinhydrolysate in der Ernährungstherapie bei Kindern

Als mögliche Lieferanten für Proteinbausteine kommen zwei grundsätzlich unterschiedliche Typen von Aminosäurenlösungen in Frage:Hydrolysate von Proteinen mit hoher biologischer Wertigkeit und Gemische von kristallinen DL- bzw. L-Aminosäuren. Die vor allem in den USA angewandten Proteinhydrolysate werden entweder durch Säurehydrolyse von Fibrin oder durch enzymatische Hydrolyse von Kasein hergestellt.

Über die guten Erfolge bei der parenteralen Zufuhr von Proteinhydrolysaten (Amigen=Kaseinhydrolysat;Aminosol=Fibrinhydrolysat) wurde weiter oben im Zusammenhang mit den Indikationen einer parenteralen Ernährung in der Kinderheilkunde berichtet (Banister et al. 1975,Lloyd-Still et al. 1973,Benda und Babson 1971,Hyman et al. 1971).

Auf der anderen Seite besitzen die Proteinhydrolysate zahlreiche negative Eigenschaften.

2.2.2.1. Quantitative Ungenauigkeit bei der Angabe des Aminosäurengehaltes der Infusionslösungen

Bei der Untersuchung des Aminosäurengehaltes von 3 verschiedenen Proteinhydrolysaten stellte Ghadimi (1975) fest,daß die vom Hersteller angegebenen Konzentrationen oftmals sehr stark von seinen Ergebnissen abwichen (siehe nachfolgende Tabelle). Daneben konnte Ghadimi aber auch große Abweichungen in der Aminosäurenkonzentration von ein und demselben Präparat beobachten,welches er 1971 und 1973 auf seinen Aminosäurengehalt untersuchte.Über ähnliche Diskrepanzen zwischen den Angaben der Hersteller und den tatsächlich ermittelten Aminosäurenkonzentrationen der Proteinlösungen berichten auch andere

Amino acids	Aminosol 5 %				Hydroprotigen 10 %		CPH 7 %	
	Claimed by manufacturer	Tested by Ghadimi 1971	Ghadimi 1973	Long et al. 1974	Claimed by manufacturer	Tested by Ghadimi	Claimed by manufacturer	Tested by Ghadimi
Methionin	100	62	64	82	320	321	220	213
Cystein	30	traces	traces	-	n.m.	traces	n.m.	traces
Phenylalanin	100	81	38	60	400	308	230	230
Tyrosin	110	71	58	76	n.m.	74	n.m.	31
Tryptophan	50	n.d.	n.d.	46	80	133	50	n.d.
Lysin	400	212	133	152	700	526	350	317
Threonin	232	111	95	133	380	584	180	386
Leucin	636	564	462	560	820	671	415	318
Isoleucin	218	141	139	105	500	326	240	183
Valin	163	40	50	46	600	402	300	219
Histidin	116	76	74	66	n.m.	180	120	96
Glycin	208	372	546	509	n.m.	127	2000	2292
Glutaminsäure	n.m.	31	traces	30	n.m.	624	n.m.	306
Asparaninsäure	n.m.	23	traces	33	n.m.	148	n.m.	124
Alanin	n.m.	101	127	106	n.m.	233	n.m.	127
Prolin	n.m.	110	137	153	n.m.	332	n.m.	241
Serin	n.m.	187	154	222	n.m.	321	n.m.	189
Arginin	209	154	119	171	-	233	150	156

(Angaben nach Ghadimi 1975 und Long et al. 1974); Aminosäurenkonzentration in mg/100 ml
n.m. = nicht erwähnt

Autoren (Stegnik u. Baker 1971,Long et al. 1974).Das Problem liegt in der technischen Herstellung dieser Hydrolysate,da sich der Prozeß der Hydrolyse nicht standardisieren läßt (Ghadimi 1975).

2.2.2.2. Peptid- und Ammoniakgehalt der Hydrolysate

Neben den Aminosäuren entstehen bei der Hydrolyse von Proteinen auch Peptide.Es können dabei 30 % und mehr des Gesamtstickstoffs des Hydrolysates in Form von Peptiden auftreten. Diese Peptide werden z.T. mit dem Urin ausgeschieden,und zwar proportional der zugeführten Menge,was auf das Fehlen aktiver Rückresorptionsmechanismen in den Nierentubuli zurückzuführen ist (Bansi et al. 1964).Long et al. (1976) berichten,daß bei Zufuhr eines Fibrinhydrolysates (Aminosol) 30-50 % der infundierten Peptide mit dem Urin ausgeschieden wurden.Daneben können diese Peptide Ursache von Unverträglichkeitserscheinungen wie Fieber,Erbrechen,Frösteln etc. sein (Bansi et al. 1964). Über die weitere Verwertung der nicht mit dem Urin ausgeschiedenen Peptide besteht noch Unklarheit.

Proteinhydrolysate enthalten oftmals eine große Menge Ammoniak.8-10 % des Stickstoffs dieser Lösungen können in Form von NH_4^+ vorliegen (Dudrick et al. 1972).Ghadimi et al. (1971) bestimmten den Ammoniakgehalt von Fibrinhydrolysaten (Aminosol) mit 17000-32000 μg/100 ml und von Kaseinhydrolysaten (Hyprotigen) mit 10000-31000 μg/100 ml.

Johnson und Mitarbeiter (1972) konnten in Fibrin- bzw. Kaseinhydrolysaten NH_3-Konzentrationen in der von Ghadimi angegebenen Größenordnung nachweisen.

Neben diesen durch die technische Herstellung von Proteinhydrolysaten bedingten Unsicherheitsfaktoren,die vor allem die Aussage über die exakte Menge der einzelnen zugeführten Aminosäuren und damit die Planung eines Infusionsprogrammes hinsichtlich der zuzuführenden Proteinbausteine erschweren,muß mit metabolischen Komplikationen bei der intravenösen Zufuhr von Proteinhydrolysaten gerechnet werden.

2.2.2.3. Störung des normalen Aminosäurenmusters im Blut durch die Zufuhr von Proteinhydrolysaten

Eine häufig beobachtete Nebenwirkung bei der parenteralen Zufuhr von Proteinhydrolysaten ist die Veränderung des Plasmaaminosäurenmusters.Für die Früh- und Neugeborenen ist dies besonders ungünstig,da sich diese Patientengruppe noch im Stadium der Gehirnentwicklung befindet.Zahlreiche Stoffwechselkrankheiten,die mit Abbaustörungen von einzelnen Aminosäuren und damit verbundenen Anstiegen der betreffenden Aminosäuren im Plasma einhergehen,führen zu geistigen Fehlentwicklungen,z.B. die Phenylketonurie,die Histidinämie,Hyperprolinämie (Typ I und II), Ahorsirupkrankheit (Leuzinose) etc.

Ghadimi et al. (1971) beobachteten während der parenteralen Zufuhr eines Fibrinhydrolysates (Aminosol) bei Früh- und Neugeborenen eine unterschiedlich ausgeprägte Erhöhung fast aller Aminosäuren im Plasma dieser Kinder.Bei den Neugeborenen wurden signifikante Erhöhungen von Methionin,Lysin,Threonin, Glyzin,Serin und Leuzin beobachtet.Bei den 2 untersuchten Frühgeborenen hingegen lagen die Aminosäuren vorwiegend im normalen Bereich.Erhöht war dagegen die Methioninkonzentration.Die gleichzeitig sehr stark erniedrigte Cysteinkonzentration bei einem Frühgeborenen ist als Zeichen der Unreife des Cystathionasesystems zu deuten.Daneben waren bei diesem Frühgeborenen auch alle am Harnstoffzyklus beteiligten Aminosäuren (Glutaminsäure,Asparaginsäure,Arginin) erniedrigt.Dies wird vom Autor auf eine erhöhte Beanspruchung des Harnstoffzyklus infolge der hohen Ammoniakzufuhr und der daraus resultierenden gesteigerten Harnstoffproduktion zurückgeführt.

Stegnik und Baker (1971) untersuchten die Plasmaaminosäurenkonzentrationen unter Infusion eines Kasein- bzw. Fibrinhydrolysates (Amingen bzw. Aminosol) bei normalen Neugeborenen (Alter zwischen 6 und 150 Tagen).Entsprechend der unterschiedlichen Aminosäurenzusammensetzung der beiden Hydrolysate konnten sie unterschiedliche Beeinflussungen des Plasmapatterns der Aminosäuren beobachten.Die Kinder,denen das Kaseinhydrolysat zugeführt wurde,zeigten für Hydroxyprolin,Valin,Arginin,Tyro-

sin und Cystin Werte,die weit unter den normalen Fastenkonzentrationen lagen.Die niedrigen Cystinspiegel werden darauf zurückgeführt,daß das Kaseinhydrolysat kein Cystin enthielt.Dagegen war das Verhältnis der Plasmakonzentrationen von Phenylalanin:Tyrosin,das normalerweise 1:1 beträgt,entsprechend dem erhöhten Verhältnis dieser Aminosäuren im Kaseinhydrolysat (5:1),erhöht.Die Kinder,die das Fibrinhydrolysat erhalten hatten,zeigten erniedrigte Werte für Valin,Hydroxyprolin und Tyrosin.Da das Fibrinhydrolysat die Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin im Verhältnis 1:1 enthielt,kam es bei Infusion dieses Hydrolysates zu keiner Störung des Konzentrationsverhältnisses jener beiden Aminosäuren im Plasma.Da aber der Gehalt an Phenylalanin und Tyrosin im Fibrinhydrolysat zu gering war,waren auch die Konzentrationen dieser Aminosäuren im Vergleich zu den Fastenkonzentrationen oral ernährter Kinder zu niedrig.

Abitol und Mitarbeiter (1975) führten bei Frühgeborenen eine parenterale Zusatzernährung mit Dextrose,Alkohol und einem Kaseinhydrolysat (Amigen) durch.Auch diese Untersucher konnten eine erhebliche Störung des Plasmaaminosäurenpatterns während der parenteralen Zufuhr des Hydrolysates beobachten.Es kam zu einer signifikanten Erhöhung von Threonin,Serin und Methionin verglichen mit Nüchternplasmakonzentrationen bei normalen Neugeborenen und den Plasmakonzentrationen der Frühgeborenen vor Infusionsbeginn.Im Vergleich zu den vor Infusionsbeginn bestimmten Plasmaaminosäurenkonzentrationen waren bei diesen Frühgeborenen auch während der Infusion die Konzentrationen von Glyzin, Histidin,Valin und Ornithin signifikant erhöht.

2.2.2.4. Hyperammonämie als Folge einer Infusion von Proteinhydrolysaten

Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung bei der intravenösen Zufuhr von Proteinhydrolysaten ist die Hyperammonämie.Bei über längere Zeit erhöhten Blutammoniakkonzentrationen besteht bei Früh- und Neugeborenen die Gefahr der Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung,wie sie bei anbegorenen Enzymdefekten des Harnstoffzyklus zu finden ist.

Johnson et al. (1972) berichten über signifikant erhöhte NH_3-Konzentrationen im Blut bei parenteraler Zufuhr eines Fibrin- bzw. Kaseinhydrolysates bei 7 Früh- und Neugeborenen.4 Dieser Kinder zeigten gleichzeitig Leberfunktionsstörungen.Außerdem waren bei 3 dieser 4 Patienten histologische Veränderungen der Leber nachweisbar.Ghadimi et al. (1971) konnten,ebenfalls bei Neugeborenen,während der parenteralen Zufuhr eines Fibrinhydrolysates,Anstiege der Blutammoniakkonzentration beobachten.Die möglichen Ursachen für eine solche Hyperammonämie sind bereits genannt,einmal die hohe Zufuhr von Ammoniak mit den Proteinhydrolysaten,zum anderen die Störung des Plasmaaminosäurenpatterns,hervorgerufen durch die Aminosäurenzusammensetzung des parenteral zugeführten Hydrolysates.

Der genaue Entstehungsmechanismus ist jedoch unklar.Eine mögliche Ursache könnte die Unreife der am Hanrstoffzyklus beteiligten Enzyme sein,so daß diese Patienten die mit dem Proteinhydrolysat zugeführten hohen Ammoniakmengen nicht in ausreichendem Maße zu Harnstoff verstoffwechseln können.Dagegen sprechen allerdings die schon erwähnten Befunde Ghadimis (1971), der eine Abnahme der am Harnstoffzyklus beteiligten Aminosäuren und eine gleichzeitig erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut bei den Frühgeborenen beobachtete,was er als "Ankurbelung" des Harnstoffzyklus deutete.Auch die Befunde von Johnson et al. (1972),die zeigten,daß Frühgeborene bei einer gesteigerten oralen Proteinzufuhr mit einer adäquaten gesteigerten Harnstoffsynthese reagierten,sprechen gegen die Tatsache,daß die Unreife der Enzyme des Harnstoffzyklus die Hauptursache der erhöhten NH_3-Konzentration im Blut sind.Außerdem konnten Räiha und Suihkonen (Räiha und Suihkonen 1968,zit. nach Räiha und Kekomaki 1975) zeigen,daß in der fetalen Leber die Aktivitäten der am Harnstoffzyklus beteiligten Enzyme in der gleichen Größenordnung wie bei Erwachsenen liegen.

Voraussetzung für die Einschleusung der mit den Proteinhydrolysaten zugeführten NH_3-Menge in die Harnstoffbiosynthese ist jedoch eine funktionstüchtige Leber.Da 4 der 7 Kinder,bei denen Johnson et al. (1972) eine Hyperammonämie beobachteten,gleich-

zeitig eine Leberfunktionsstörung aufwiesen,die mit dem Infusionsende verschwand,ist als Entstehungsmechanismus der Hyperammonämie auch eine primäre Leberschädigung durch das Hydrolysat mit nachfolgender Beeinträchtigung der Harnstoffsynthese nicht auszuschließen.

Aber auch die Störung des Plasmaaminosäurenpatterns durch die Zufuhr des Proteinhydrolysates kann an der Entstehung der Hyperammonämie beteiligt sein.Fahey (1957) konnte zeigen,daß Erwachsene bei der Zufuhr eines Gemisches von essentiellen Aminosäuren eine Hyperammonämie aufwiesen,die sich allerdings durch Zufuhr von Arginin beseitigen ließ.Die schon erwähnte Tatsache, daß die am Harnstoffzyklus beteiligten Aminosäuren bei der Zufuhr von Proteinhydrolysaten in ihrer Konzentration absinken, spricht ebenfalls für einen,durch relativen Argininmangel hervorgerufenen,Anstieg der Ammoniakkonzentration im Blut.

Wenn auf der einen Seite der Krebs-Henseleit-Zyklus durch die intravenöse Zufuhr eines imbalanzierten Aminosäurengemisches (Proteinhydrolysat) und großer Mengen NH_3 angekurbelt wird,auf der anderen Seite zu wenig Arginin mit diesem Hydrolysat zugeführt wird,wird die Harnstoffbiosynthese eingeschränkt und es kommt zu einem Anstieg der Ammoniakkonzentration im Blut.

Einen weiteren Hinweis dafür,daß ein relativer Argininmangel und nicht die hohe Zufuhr von NH_3 selbst der Entstehungsmechanismus einer Hyperammonämie ist,liefern die Untersuchungen von Heird et al. (1972 b).Diese infundierten bei 3 Neugeborenen ein kristallines L-Aminosäurengemisch,das vernachlässigbare Mengen NH_3 enthielt.Die Hyperammonämie manifestierte sich klinisch durch das Auftreten von Lethargie und Krämpfen,biochemisch durch erhöhte NH_3-Konzentration im Blut.Sowohl die klinischen als auch die biochemischen Befunde konnten durch Zufuhr von Arginin (2 mmol/kg Arginin-Glutamat bzw. 3 mmol/kg Arginin-HCl) behoben werden.

2.2.3. Die Problematik der sogenannten essentiellen Aminosäuren in der Früh- und Neugeborenenperiode

Die Zufuhr von kristallinen Aminosäurengemischen hat gegenüber der Verwendung von Proteinhydrolysaten eine Reihe von Vorteilen. Die oben aufgeführten Nebenwirkungen,wie Hyperammonämie,allergische Reaktionen etc.,können vermieden werden.Die Planung eines Infusionsprogrammes hinsichtlich der Zufuhr der einzelnen Aminosäuren und des Gesamtstickstoffs ist mit weniger Unsicherheitsfaktoren behaftet.Ein weiterer Vorteil,den die kristallinen Aminosäurengemische gegenüber den Hydrolysaten besitzen,ist die Möglichkeit,jeweils für den spezifischen Bedarf das Aminosäurenpattern der Infusionslösung zu variieren.Hingegen ist man bei der Verwendung von Proteinhydrolysaten auf die Zusammensetzung des jeweiligen Proteins angewiesen.Darüber hinaus gibt es nach Ansicht einiger Autoren keinen vernünftigen Grund für die Annahme,daß das bei der Hydrolyse von Kasein bzw. Fibrin entstehende Aminosäurenmuster dem Bedarf des wachsenden Organismus entspricht (Ghadimi 1973,1975,Børresen 1974).Auch die Orientierung am normalen Nährstoff Neugeborener,der Muttermilch,gibt keinen Aufschluß über den Aminosäurenbedarf Neugeborener bei pathologischen Zuständen,wie z.B. nach Traumen,Verbrennungen,Operationen,bzw. über den Aminosäurenbedarf von Frühgeborenen (Børresen 1974).

Die kristallinen Aminosäurenlösungen müssen einige Voraussetzungen erfüllen.So sollten nur die L-Formen der Aminosäuren infundiert werden.Studien von Heine und Drescher (1975) zeigten, daß DL-Aminosäurenmischungen gegenüber reinen L-Aminosäurenlösungen schlechter von Säuglingen verwertet wurden.Zahlreiche Studien lassen erkennen,daß Aminosäurenlösungen,die für Erwachsene entwickelt wurden,für die parenterale Ernährung von Frühgeborenen ungeeignet sind (Jürgens et al. 1973 a,b,Wong und Pildes 1974,Pohlandt 1975,Bürger et al. 1975).

Bei der Konzeption neuer L-Aminosäurenlösungen muß man sich zunächst Klarheit darüber verschaffen,welche Aminosäuren zu den "essentiellen" gerechnet werden und daher unbedingt in der Lösung enthalten sein müssen.Es steht außer Zweifel,daß die für

den Erwachsenen essentiellen Aminosäuren Leuzin,Valin,Isoleuzin,Phenylalanin,Threonin,Tryptophan,Lysin und Methionin auch in der Früh- und Neugeborenenperiode essentiell sind.Darüberhinaus scheinen weitere Aminosäuren für Früh- und Neugeborene "essentiell" bzw. "semiessentiell" zu sein.Hierbei sind zu diskutieren Cyst(e)in,Histidin,Glyzin,Tyrosin,Arginin und Prolin.

Nach Gaull et al. (1972) ist Cystein eine essentielle Aminosäure für Früh- und Neugeborene,da das Enzym Cystathionase in der menschlichen fetalen Leber keine meßbare Aktivität besitzt.Das Auftreten der Cystathionase ist nach Meinung der Autoren eine postnatale Erscheinung,wobei jedoch der genaue Zeitpunkt,zu dem dieses Enzym seine volle Aktivität erreicht, unbekannt ist.Die Cysteinverfügbarkeit ist ein limitierender Faktor für die Proteinbiosynthese und das Wachstum von Frühgeborenen während der ersten Wochen des extrauterinen Lebens (Raihä 1974).

Bürger et al. (1975) beobachteten in ihren Untersuchungen beim Methionin eine Zunahme der Eliminationskonstanten,Halbwertszeit und Clearance mit zunehmenden Alter,was sie auf eine Erhöhung der Cystathionaseaktivität der Leber zurückführen.

Pohlandt (1974) führte Versuche an Früh- und Neugeborenen durch,bei denen er eine cystinfreie,aber methioninhaltige L-Aminosäurenlösung infundierte und die Aminosäurenkonzentration im Serum ermittelte.Ergebnis war ein erhöhter Methioninspiegel bei gleichzeitig erniedrigter Cystinkonzentration.Damit wurde erhärtet,daß sowohl bei Früh- als auch normal Neugeborenen Cystin eine essentielle Aminosäure ist.Pohlandt empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 80 mg Cystin pro kg Körpergewicht,um einen normalen Cystinplasmaspiegel aufrecht zu halten.

Auch Pildes und Mitarbeiter (1973) berichten über erhöhte Methioninspiegel bei Infusion einer Aminosäurenlösung,die sehr viel Methionin und nur geringe Mengen Cystein enthielt.Selbst bei einer oralen Zufuhr von Milchprotein (9 g/kg Tag) konnten Syndermann et al. (1968) bei Kindern im Alter von 1-6 Monaten relativ stark erhöhte Methionin- und relativ niedrige Cystin-

spiegel im Plasma beobachten,was ebenfalls für die noch nicht voll ausgereifte Cystathionaseaktivität in der Leber spricht.

Während die Arbeitsgruppe um Dolif und Jürgens in einer ihrer früheren Veröffentlichungen (Jürgens et al. 1973 a) bei Frühgeborenen eine getrennte Cystinzufuhr als unnötig erachten,weisen sie in einer späteren Arbeit darauf hin,daß man bei Frühgeborenen neben dem Methionin zusätzlich Cystin infundieren sollte (Panteliadis et al. 1975).Diese Diskrepanz läßt sich nur anhand der Wahl unterschiedlicher "Normaminosäurenmuster" erklären,welche zur Beurteilung der infusionsbedingten Veränderungen der Aminosäurenspiegel im Serum herangezogen wurden.

Histidin gehört nicht zu den acht klassischen essentiellen Aminosäuren des Erwachsenen.Es kann jedoch bei gewissen Krankheitsbildern essentiell werden.Bei der parenteralen Ernährung von Patienten mit Urämie ist eine getrennte Zufuhr von Histidin erforderlich (Bergström et al. 1972,Kult et al. 1974).Auch für den wachsenden Organismus scheint Histidin essentiell zu sein (Syndermann et al. 1959).Pohlandt (1975) konnte bei der parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen mit Glukose und Elektrolyten in den ersten 48 Lebensstunden neben einem starken Abfall der essentiellen Aminosäuren auch eine deutliche Konzentrationsabnahme von Histidin im Plasma beobachten,was als Zeichen der Essentialität dieser Aminosäure gedeutet werden darf.

Glyzin sollte nach Meinung von Panteliadis et al. (1975) in der Früh- und Neugeborenenperiode unbedingt zugeführt werden, wobei die Autoren auf die Bedeutung dieser Aminosäure bei der gesteigerten Hämbiosynthese des heranwachsenden Organismus hinweisen.

Scheinbar sehr widersprüchliche Befunde und Empfehlungen liegen für die Aminosäure Tyrosin vor.Panteliadis et al. (1975) fanden bei Früh- und Neugeborenen unter einer Tageszufuhr von 153 mg/kg Körpergewicht Phenylalanin ohne gleichzeitige Zufuhr von Tyrosin deutlich unter der Norm liegende Tyrosinwerte und erhöhte Phenylalaninspiegel.Die Befunde verbesserten sich bei einer Reduktion der Phenylalaninzufuhr auf 93 mg/kg Körperge-

wicht/Tag,wenn gleichzeitig Tyrosin in Höhe von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag zugeführt wurde.Aufgrund ihrer Ergebnisse halten die Autoren Tyrosin für essentiell.

Bürger et al. (1975) konnten bei ihren pharmakokinetischen Untersuchungen an Früh- und Neugeborenen hinsichtlich der Elimination von Phenylalanin keine signifikante Veränderung mit zunehmendem Alter (zwischen der 1. und 4. Lebenswoche) feststellen.Diese Autoren vertreten aufgrund ihrer Ergebnisse die Auffassung,daß Tyrosin für Frühgeborene ab der 35.Gestationswoche nicht mehr essentiell sei.Dagegen sollte bei jüngeren unreifen Frühgeborenen Tyrosin mit der Aminosäurenlösung zugeführt werden,wobei jedoch die Dosierung wegen der verlangsamten Tyrosinelimination vorsichtig zu erfolgen habe.

Andere Autoren hingegen berichten über eine bei low birth weight infants auftretende Tyrosinämie,wobei diese sowohl vor Beginn jeglicher oraler bzw. parenteraler Ernährung als auch noch 30 Tage nach der Geburt zu beobachten war (Abitol et al. 1975).

Als Erklärung für diese gegensätzlichen Befunde ist die Unreife der am Phenylalanin- und Tyrosinstoffwechsel beteiligten Enzyme Phenylalaninhydroxylase und Tyrosinoxydase anzunehmen (Räihä 1974).

Unter der enzymatischen Wirkung der Phenylalaninhydroxylase wird Phenylalanin in Tyrosin umgewandelt.Bei einer Unreife dieses Enzymsystems kommt es bei einer Phenylalaninzufuhr vor dem Enzym zu einem Aufstau von Phenylalanin,d.h. zu erhöhten Plasmaspiegeln.Da gleichzeitig zu wenig Tyrosin gebildet wird,kommt es zu einem Abfall der Tyrosinkonzentration im Plasma.Damit hängt die Frage der Essentialität des Tyrosins von der Reife des Phenylalaninhydroxylasesystems ab.Jürgens et al. (1973 a, b) beobachteten bei ihrer Phenylalanin- und Tyrosinzufuhr phasische Verläufe dieser Aminosäuren im Serum Früh- und Neugeborener.Sie deuteten dies als Reifungsprozeß der an dem Stoffwechsel dieser Aminosäuren beteiligten Enzyme.

Neben Abitol et al. (1975) konnte auch Pohlandt (1975) bei Neugeborenen unter einer Glukose-Elektrolyt-Infusion eine Erhöhung der Tyrosinkonzentration im Plasma beobachten.Während

im Plasma alle Aminosäuren in den ersten 48 h post partum absanken,blieb die Tyrosinkonzentration unverändert.Diese Erhöhung der Tyrosinkonzentration kann durch die Unreife der Tyrosin oxydierenden Enzyme erklärt werden (Räihä 1974).

Welche Konsequenzen ergeben sich für die Zufuhr von Phenylalanin und Tyrosin? Besonders bei längerer parenteraler Ernährung von Früh- und Neugeborenen muß vor und während der Infusion von L-Aminosäuren die Plasmakonzentration der Aminosäuren bestimmt werden.Nach der Höhe der Konzentration dieser beiden Aminosäuren,die einen gewissen Rückschluß auf die Reife der am Tyrosin- und Phenylalaninstoffwechsel beteiligten Enzyme gestatten,hat sich die Höhe der Zufuhr dieser Aminosäuren zu richten. Dies scheint zunächst sehr aufwendig,doch sprechen folgende Befunde für diese Vorsichtsmaßnahmen bei der länger dauernden parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen. Selbst gering erhöhte Phenylalaninkonzentrationen zeigen während der Entwicklung des Rattenhirns einen inhibitorischen Effekt auf die Myelinbiosynthese (Agrawal et al. 1969).

Menkes et al. (1972) konnten aufgrund von retrospektiven Studien,bei denen sie die geistige Entwicklung von Frühgeborenen mit erhöhten Tyrosinspiegel verfolgten,zeigen,daß ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Tyrosinspiegel und bestimmten Störungen der geistigen Entwicklung besteht.

Als weitere Aminosäure,die unbedingt in einer L-Aminosäurenlösung zugeführt werden sollte,ist das Arginin zu nennen.Über die Bedeutung dieser Aminosäure bei der erfolgreichen Therapie der Hyperammonämie ist schon weiter oben berichtet worden (Heird et al. 1972 b,Fahey 1957).Daneben konnten Kofranyi und Mitarbeiter (1969) zeigen,daß bei oraler Zufuhr eines L-Aminosäurengemisches,welches weder Histidin noch Arginin enthielt, bei gesunden Erwachsenen nach einiger Zeit die Transaminasen anstiegen.Aus Tierversuchen geht hervor,daß Arginin während der postoperativen Phase bei Ratten essentiell ist (Seifert et al. 1978).Die Essentialität von Arginin zeigte sich sowohl in einer verminderten Gewichtszunahme als auch in einer reduzierten Kollagensynthese im Operationsgebiet bei argininfrei ernährten

Tieren.

Die letzte Aminosäure,die in diesem Zusammenhang mit den essentiellen bzw. semiessentiellen Aminosäuren erwähnt werden muß,ist das Prolin.Harries et al. (1971) berichten über ein 9 Monate altes Kind mit Hyperprolinämie vom Typ I,dem eine prolinarme Kost verabreicht wurde.Aus dem prompten Abfall des vorher sehr stark erhöhten Prolinplasmaspiegels schließen die Untersucher,daß die Synthese von Prolin aus Glutaminsäure begrenzt ist.Beim heranwachsenden Kind sei daher Prolin als eine semiessentielle Aminosäure zu betrachten.

Panteliadis et al. (1975) vertreten die Meinung,daß Prolin unter parenteralen Ernährungsbedingungen für Früh- und Neugeborene essentiell sei,wobei sie auf eigene Untersuchungen an Erwachsenen verweisen,die gezeigt hätten,daß Prolin bei der parenteralen Ernährung selbst in der Erwachsenenperiode als semiessentiell anzusehen sei (Jürgens und Dolif 1968).

Neben den sogenannten essentiellen und semiessentiellen Aminosäuren dürfen die nichtessentiellen Aminosäuren in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden.Wenn mit der Aminosäurenlösung zu wenig nichtessentielle Aminosäuren zugeführt werden,wird der Stoffwechsel des Organismus beansprucht:essentielle Aminosäuren müssen entweder als Quelle für "nichtessentiellen" Stickstoff dienen oder die überschüssigen essentiellen Aminosäuren werden abgebaut,wobei unter anderem Harnstoff entsteht. Auf die Tatsache,daß der Umbau von essentiellen in nichtessentielle Aminosäuren ein unökonomisches Verfahren ist,das zu Verlusten führt und einen größeren Kalorienverbrauch mit sich bringt,haben Kofranyi und Müller-Wecker (1961) hingewiesen.

Da bei der Zufuhr von Aminosäuren Substrate für die Proteinbiosynthese geliefert werden sollen,ist es zweckmäßig,möglichst alle für diesen Vorgang notwendigen Aminosäuren zuzuleiten,um dem Organismus Umbauvorgänge zu ersparen.Die Frage,welche der sogenannten nichtessentiellen Aminosäuren in der frühen Kindheitsperiode zugeführt werden sollen,wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

2.2.4. Konzeption spezieller Aminosäurenlösungen in der Kinderklinik

Um die Entwicklung neuer,speziell an den Bedürfnissen der Früh- und Neugeborenenperiode orientierter L-Aminosäurenlösungen,haben sich drei Forschergruppen bemüht,Ghadimi et al. (1975),die Gruppe um Dolif und Jürgens (Jürgens et al. 1973 a,b,Hofert et al. 1973,Panteliadis et al. 1975) und Bürger und Mitarbeiter (Bürger und Wolf 1975,Bürger et al. 1975,Bürger und Wolf 1976 a,b).

Ghadimi (1975) wandte bei der Konzeption seiner L-Aminosäurenlösung folgende Beurteilungskriterien an: klinische Parameter (Gewichtszunahme,Verträglichkeit),Ermittlung der Aminosäurenkonzentration im Plasma,Stickstoff-Bilanz und Bestimmung der Ammoniak- und Harnstoffkonzentration im Blut.Sein Patientengut umfaßte 52 Neugeborene (35 Frühgeborene + 17 Normalgeburten) und 8 Kinder (Alter unter 7 Monaten).Die Versuchsdurchführung bei der Bestimmung der Plasmaaminosäuren sah so aus,daß den Patienten mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit L-Aminosäurenlösungen unterschiedlicher Konzentrationen verabreicht wurden.Nach einer Ausgleichsperiode von 12-24 h wurden,jeweils unter weiterlaufender Infusion,Blutproben aus der Vena femoralis entnommen.Diese Proben wurden zur Bestimmung der Plasmaaminosäurenkonzentration verwandt.

Bei der Zusammensetzung seiner für Früh- und Neugeborene konzipierten L-Aminosäurenlösung (GF1) unterscheidet Ghadimi hinsichtlich der Zufuhrhöhe drei Gruppen von Aminosäuren.Gruppe I: Maximal,Gruppe II:Minimal,Gruppe III:Intermediate.Zu der ersten Gruppe von Aminosäuren gehören die verzweigtkettigen Aminosäuren und Arginin.Für die hohe Zufuhr von Leuzin,Isoleuzin und Valin,die zusammen 40 % des zugeführten Stickstoffs ausmachen,gibt Ghadimi folgende Gründe an:Bei der Bestimmung der Plasmakonzentration dieser verzweigtkettigen Aminosäuren haben Zufuhrraten von 300-500 mg/kg Körpergewicht zu keiner pathologischen Erhöhung dieser Aminosäuren im Plasma geführt.Da die verzweigtkettigen Aminosäuren vorwiegend im Muskelgewebe metabolisiert werden und die Muskulatur einen sehr großen Teil des

Körpergewichts ausmacht,sollte man diese Aminosäuren in der höchstmöglichen Konzentration zuführen.Ein weiterer Grund liegt in der Zufuhr der Nichtproteinkalorien.Während in Europa die Zufuhr von Fettemulsionen möglich sei,könne man in den USA nur Glukose als Kaloriendonator verwenden.Ghadimi argumentiert,daß eine hohe Zufuhr von verzweigtkettigen Aminosäuren vorteilhaft für eine Synthese von verzweigten und unverzweigten Fettsäuren sei.Weiterhin spräche die insulinstimulierende Wirkung der verzweigtkettigen Aminosäuren für eine hohe Zufuhr,da Insulin zur Verwertung der hohen Glukosezufuhren benötigt werde.Für die große Zufuhrrate von Arginin spricht die ausgezeichnete Verträglichkeit dieser Aminosäure.Selbst bei Infusion von 1000 mg/kg Körpergewicht/24 h wurden keine pathologischen Erhöhungen der Plasmakonzentration des Arginins beobachtet.Daneben besitzt Arginin eine Schlüsselstellung im Harnstoffzyklus.

Zu der zweiten Gruppe von Aminosäuren,die gar nicht oder nur in geringer Höhe zugeführt werden sollen,zählt Ghadimi die beiden Monoaminodikarbonsäuren Glutaminsäure und Asparaginsäure, ihre Amide,sowie Ornithin und Citrullin.Die beiden letzten Aminosäuren werden in ausreichender Menge im Harnstoffzyklus gebildet.Glutamin ist in der Aminosäurenlösung unstabil.

Glutaminsäure und Asparaginsäure sollten nach Meinung von Ghadimi nur in minimalen Mengen zugeführt werden (12 mg/kg KG/Tag).Als Begründung für diese niedrige Zufuhr führt er eigene Studien über das Zustandekommen des durch Übelkeit und Erbrechen gekennzeichneten "Chinese restaurant syndrome" an.Dieses Syndrom wird seiner Meinung nach durch eine infolge von Monosodium Glutamat Zufuhr verursachte "Acetylcholinosis" hervorgerufen.Daneben sei der schädigende Effekt des Glutamats auf das Gehirn noch nicht abgeklärt.Außerdem hätten Tierexperimente gezeigt,daß bei normaler oraler Proteinzufuhr das Glutamat in den Mukosazellen zu Alanin,Glutathion und Ammoniak verstoffwechselt würden,so daß nur sehr wenig Glutamat das Blut der Vena porta erreicht.

Die dritte Gruppe von Aminosäuren umfaßt in der Hauptsache

diejenigen,die in der Leber verstoffwechselt werden.Für Methionin empfiehlt Ghadimi eine tägliche Zufuhr von 15 mg/kg KG.Da die Umwandlung des Methionins in Cystein wegen der Enzymunreife in der Frühgeborenenperiode nicht in ausreichendem Maße stattfindet,soll Cystein in Höhe von 85 mg/kg KG/Tag zugeführt werden.Für Phenylalanin empfiehlt Ghadimi eine Tageszufuhr von 100 mg/kg KG,für Tyrosin eine Zufuhr von 12,5 mg/kg KG.Die Lysinzufuhr wird von Ghadimi mit 120 mg/kg KG angegeben.Bei dieser Zufuhrrate lagen die im Plasma gemessenen Konzentrationen für Lysin im Normbereich.Bei Threoninzufuhren von 60 mg/kg KG wurden ebenfalls normale Plasmakonzentrationen dieser Aminosäure gefunden.Die Tryptophanzufuhr sollte 30 mg/kg KG,die Histidintageszufuhren 50 mg/kg KG betragen.

Bei Glyzin konnte Ghadimi keine eindeutige Abhängigkeit der Plasmakonzentration von der Zufuhrrate feststellen.Einige Patienten zeigten selbst unter Zufuhr von 300-500 mg/kg KG keine pathologische Erhöhung der Glyzinplasmakonzentration,während bei anderen Kindern bereits Infusionsraten von 100-200 mg/kg KG zu einer signifikanten Hyperglyzinämie führten.Da aber angeborene Stoffwechselstörungen im Glyzinmetabolismus,die mit Hyperglyzinämie einhergehen,zu Schäden in der geistigen Entwicklung führen,empfiehlt Ghadimi eine mittlere Glyzinzufuhr von 100 mg/kg KG.Die optimale Serinzufuhrrate wird mit 100 mg/kg KG angegeben.

Aufgrund der Plasmakonzentrationen unter Prolinzufuhr wird eine tägliche Prolinmenge von 50 mg/kg befürwortet.Die Alanintageszufuhr wird mit 100 mg/kg KG angegeben.Diese von Ghadimi als GF1 bezeichnete L-Aminosäurenlösung ist speziell für low weight children,Früh- und Neugeborene geeignet.Die Gesamtzufuhr an Aminosäuren pro Tag sollte nach Ghadimi zwischen 1,14 g/kg und 2,28 g/kg liegen.

Ghadimi et al. (1975) berichten über die erfolgreiche totale parenterale Ernährung bei 33 Neugeborenen.Angaben über das Infusionsregimen,die wichtigsten klinischen Daten der Patienten und die Indikation für die parenterale Ernährung sind der Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Anzahl der Patienten	Geburts-gewicht (g)	Gestations-alter (Wochen)	Indikation
I	3	800-1050	26-28	Unreife (2 Pat.) RDS (1 Pat.)
II	13	1220-1690	30-34	Unreife und zu niedriges Geburtsgewicht
III	18	950-3090	29-42	RDS

Infusionsregimen
Glukose: 0,7-1,0 g/kg KG/h
GF1 Lösung: 20-25 ml/kg KG/Tag

(nach Ghadimi et al. 1975)

Während der parenteralen Ernährung bestimmte Ghadimi bei 23 Patienten die Ammoniakkonzentration im Blut. Mit Ausnahme eines Patienten lagen die Ammoniakkonzentrationen bei allen anderen Kindern unter 200 µg/100 ml. Dabei zeigten diejenigen Kinder, die gleichzeitig einen leichten Ikterus aufwiesen, die jeweils höheren Ammoniakkonzentrationen, was Ghadimi auf die erhöhte intravasale Hämolyse zurückführt. Die Harnstoffkonzentration lag im Mittel bei 14,4 mg/100 ml. Die meisten Kinder zeigten während der parenteralen Ernährung positive N-Bilanzen. Beim Auftreten von Hyperglykämie (Glukosekonzentrationen über 200 mg/100 ml), zu der besonders Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht neigten, verabreicht Ghadimi Insulin.

Interessant sind die Befunde hinsichtlich des Plasmaaminosäurenpatterns während der Infusion. Mit Ausnahme von Threonin und Lysin stimmten die übrigen Aminosäurenkonzentrationen mit denen aus dem Nabelschnurblut überein. Da die Aminosäuren über die V. umbilicalis in die V. cava inferior zurückgeführt und die Blutproben zur Bestimmung der Plasmaaminosäurenkonzentration aus der V. femoralis gewonnen wurden, gibt das Plasmasäurenpattern in jenen Blutproben das Endergebnis der Aminosäurenaufnahme

bzw. -abgabe in den unterschiedlichen Geweben wieder.Die Tatsache,daß das Plasmaaminosäurenmuster während der Infusion,mit Ausnahme von Threonin und Lysin,mit dem normalen Aminosäurenpattern im Plasma übereinstimmt,spricht nach Ansicht von Ghadimi dafür,daß mit seiner Aminosäurenlösung GF1 bei den untersuchten Patienten der Bedarf an den einzelnen Aminosäuren gedeckt wurde.Nur Threonin und Lysin waren,im Vergleich zu ihrer Konzentration im Nabelblut,zu niedrig.Da aber auf der anderen Seite die Konzentrationen von Threonin und Lysin im Nabelblut signifikant höher seien,als in der späteren Kindheit,seien auch die Konzentrationen von Threonin und Lysin "normal".

Bei zwei Kindern konnte Ghadimi signifikant erhöhte Phenylalaninkonzentrationen beobachten,was er auf die Enzymunreife der Phenylalaninhydroxylase zurückführt.

In Deutschland haben sich Jürgens und Mitarbeiter um eine systematische Erforschung der Aminosäurenbedarfszahlen bei Früh- und Neugeborenen unter parenteralen Ernährungsbedingungen bemüht (Hofert et al. 1973,Jürgens et al. 1973 a,b,Panteliadis et al. 1975).Diese Autoren verwenden für die Beurteilung der Verwertung der parenteral zugeführten Aminosäuren dieselben Kriterien wie Ghadimi (Ghadimi 1975,Ghadimi et al. 1975).Zusätzlich wurden die Aminosäurenausscheidungen im Urin ermittelt (Jürgens et al. 1973 a).

Die Bestimmung der Aminosäurenkonzentration im Serum erfolgte, ebenso wie bei Ghadimi,parallel zu der Infusion.Allerdings unterscheiden sich die beiden Forschergruppen hinsichtlich ihrer "Vergleichs-Normmuster".Während Ghadimi als Vergleichswerte die Konzentrationen im Plasma der Nabelschnur wählte,lehnen Jürgens und Mitarbeiter dieses Aminosäurenpattern ab.Jürgens et al. (1973 a) wählten in ihren ersten Veröffentlichungen die von Syndermann et al. (1968) bei Säuglingen im Alter von 1-3 Monaten nach oraler Zufuhr von Milchprotein bestimmten Aminosäurenkonzentrationen im Serum als "Vergleichs-Normwerte".Das Patientengut in diesen Untersuchungen von Jürgens et al. (1973 a, b) umfaßte 15 männliche Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 2400 g.Diese Kinder wurden vollständig pa-

renteral ernährt,wobei der ersten Gruppe neben Kohlehydraten (Fruktose+Sorbit+Xylit) und Fettemulsionen eine für Erwachsene konzipierte L-Aminosäurenlösung infundiert wurde (Aminofusin L 600).Der zweiten Patientengruppe wurde bei gleichhoher Kalorienzufuhr eine abgewandelte L-Aminosäurenlösung (Aminofusin L ANN) infundiert.

Aminosäurenzufuhr während der parenteralen Ernährung Frühgeborener in mg/kg Körpergewicht pro Tag (nach Jürgens et al.1973a)

Aminosäurenlösung	Aminofusin L 600	Aminofusin L ANN
Aminosäure	Gruppe I	Gruppe II
Isoleucin	115	103
Leucin	131	111
Lysin	132	119
Methionin	139	71
Cystin	-	8,5
Phenylalanin	153	93
Tyrosin	-	20
Threonin	70	75
Tryptophan	32	32
Valin	101	78
Histidin	63	38
Arginin	220	212
Prolin	447	224
Glycin	390	372
Alanin	410	368
Glutaminsäure	895	429
Asparaginsäure	-	191

Aufgrund der klinischen Parameter (Verträglichkeit,Gewichtszunahme) war jedoch keine eindeutige Beurteilung der beiden L-Aminosäurenlösungen möglich.

Bei der Aufstellung der N-Bilanzen wurde sowohl die Stickstoffausscheidung im Harn als auch im Stuhl ermittelt.Aus der folgenden Tabelle gehen die wichtigsten Daten hervor.

	Gruppe I	Gruppe II
N-Zufuhr (g/kg KG/Tag)	0,5	0,44
N-Ausscheidung im Urin (g/kg KG/Tag)	0,19	0,16
N-Ausscheidung im Stuhl (g/kg KG/Tag)	0,01	0,01
Gesamt-N-Ausscheidung (g/kg KG/Tag)	0,20	0,17
N-Bilanz (gN/kg KG/Tag)	+0,30	+0,27
N-Retention in % der Zufuhr	60	61

(nach Jürgens et al. 1973 a)

Diese Ergebnisse verdeutlichen die schon weiter oben erwähnte Schwierigkeit, unterschiedlich zusammengesetzte Aminosäurengemische in der Früh- bzw. Neugeborenenperiode mit Hilfe der N-Bilanzmethodik zu beurteilen. Beide Gruppen zeigten, wenn man die unterschiedliche Höhe der N-Zufuhr beachtet, gleichgroße, positive N-Bilanzen. In beiden Gruppen wurde der gleiche Anteil des zugeführten Stickstoffs retiniert.

Eine Differenzierung hinsichtlich der Eignung dieser beiden L-Aminosäurengemische ließ sich nur aufgrund der anderen Stoffwechseluntersuchungen vornehmen. Bei der Infusion von Aminofusin L 600 kam es in der Gruppe I zu einer erheblichen Aminoazidurie.

Gegenüber der Gruppe II,bei der die Alpha-Amino-N-Ausscheidung nur 4 % der Urin-Gesamt-N-Ausscheidung und 1 % der täglichen Gesamt-N-Zufuhr betrug,lag die Alpha-Amino-N-Ausscheidung der Gruppe I bei 11 % der Urin-Gesamt-N-Ausscheidung und 4 % der täglichen Gesamt-N-Zufuhr.Die bei der Gruppe II beobachtete Aminoazidurie konnte im wesentlichen auf eine erhöhte Ausscheidung von Alanin,Glyzin,Hydroxyprolin,Prolin,Methionin und Serin zurückgeführt werden.Die Ursache dieser bei Gruppe I auftretenden Aminoazidurie liegt in der Zusammensetzung des Aminofusin L 600.Da diese Aminosäurenlösung nicht den Erfordernissen der Früh- und Neugeborenenperiode entspricht,kommt es zu Störungen des Serumaminosäurenmusters,mit erheblichen Anstiegen der Konzentration für Methionin,Prolin,Serin,Alanin und Glyzin.Dies wiederum führt zu einer erhöhten renalen Ausscheidung dieser Aminosäuren,da für sie die Kapazität der tubulären Rückresorption überschritten wird.Interessant ist in diesem Zusammenhang die Methioninausscheidung im Urin.Sie stieg bis zum 7. Lebenstag auf 16,6 mg/Tag an;gleichzeitig stieg auch die tägliche Cystinausscheidung bis zum 7. Tag an.Vom 7.-10. Lebenstag wurde,trotz weiter bestehender gleichhoher Zufuhr dieser Aminosäuren,ein Abfall der Methionin- bzw. Cystinausscheidung auf physiologische Werte beobachtet.

Bei der Untersuchung der Serumkonzentrationen der einzelnen Aminosäuren während der Infusion zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Methionin- und Prolinkonzentration bei Gruppe I.Daneben kam es sowohl bei Gruppe I als auch bei Gruppe II zu einer Erhöhung der Konzentrationen für Alanin,Glyzin und Serin gegenüber den Normwerten.

Auch bei den Serumkonzentrationen ist das Verhalten der Methionin- und Cystinspiegel interessant.Diese stiegen in Gruppe I unter einer täglichen Methioninzufuhr von 153 mg/kg KG bis zum 3. Tag an,um dann wieder im weiteren Verlauf bis zum 8. Tag auf normale Werte abzufallen.Obgleich kein Cystin zugeführt worden war,lagen die Cystinkonzentrationen im Normbereich.Bei der Reduktion der täglichen Methioninzufuhr auf 71 mg/kg KG in Gruppe II kam es bis zum 3. Tag zu einem geringeren Anstieg der Me-

thioninkonzentration im Serum,allerdings kam es dann auch nicht zu dem bei Gruppe I beobachteten Abfall auf die Normalkonzentration,sondern die Methioninkonzentrationen blieben bis zum Infusionsende konstant erhöht (Jürgens et al. 1973 a,b).Als mögliche Erklärung für das Verhalten der Serumkonzentrationen dieser beiden Aminosäuren Methionin und Cystin diskutieren die Autoren eine durch die in Gruppe I um 96 % höhere Methioninzufuhr hervorgerufene Beschleunigung der Reifung der am Methioninstoffwechsel beteiligten Enzyme. Die hohen Cystin- und Methioninausscheidungen im Urin führen die Autoren auf eine Funktionsänderung der Niere zurück.

Auch das Verhalten der Phenylalanin- und Tyrosinkonzentration zeigte einen gewissen phasenhaften Verlauf,der ebenfalls auf die Reifung der am Stoffwechsel dieser Aminosäuren beteiligten Enzyme zurückgeführt wird.

Aufgrund ihrer Untersuchungen und unter Zugrundelegung eines revidierten "Normaminosäurenpatterns",empfehlen die Autoren in der Früh- und Neugeborenenperiode folgende Aminosäurenzufuhr pro kg Körpergewicht und Tag (Panteliadis et al. 1975):Methionin 71 mg,Cystin mehr als 8,5 mg,Phenylalanin 93-153 mg,Tyrosin mehr als 20 mg,Histidin 38-63 mg,Arginin 212-220 mg,Prolin 2 mg/100mg Lysin,Glyzin 200 mg,Alanin 368-410 mg,Glutaminsäure 187 mg.Angaben über die wünschenswerte Tryptophanzufuhr scheitern an methodischen Schwierigkeiten bei der Bestimmung dieser Aminosäurenkonzentration.Über die optimalen Zufuhrmengen von Leuzin,Isoleuzin,Valin,Lysin und Threonin konnten noch keine befriedigenden Angaben gemacht werden.Eine getrennte Zufuhr von Serin,Hydroxyprolin,Ornithin und Zitrullin ist bei der Infusion der eben genannten Aminosäuren in der angegebenen Zufuhrrate nicht nötig.

Da sowohl Ghadimi (Ghadimi 1975,Ghadimi et al. 1975) als auch Jürgens und Mitarbeiter (Jürgens et al. 1973 a,b,Panteliadis et al. 1975) annähernd gleiche Kriterien bei einem vergleichbaren Patientengut zur Ermittlung eines optimalen Aminosäurenmusters anwendeten,bietet sich ein Vergleich der von beiden Autorengruppen ermittelten Aminosäurenbedarfszahlen an.

Parenterale Aminosäurenzufuhr bei Früh- und Neugeborenen

Autoren	Ghadimi 1975	Panteliadis et al. 1975
Aminosäuren	in mg/kg KG/Tag	in mg/kg KG/Tag
Leuzin	400	111 ?
Isoleuzin	200	103 ?
Valin	200	78 ?
Arginin	250	220
Glutaminsäure	12,5	420
Asparaginsäure	12,5	190
Methionin	15	71
Cystin	85	8,5
Lysin	120	119
Threonin	60	75 ?
Tryptophan	30	32 ?
Phenylalanin	100	93-153
Tyrosin	12,5	20
Histidin	50	38-63
Alanin	100	368-410
Glycin	100	200
Serin	100	-
Prolin	50	224
Gesamtzufuhr	1897,5	2370,5 - 2437,5

? : Angaben über die optimale Zufuhr der Aminosäure noch unbefriedigend

Betrachtet man die von beiden Autorengruppen empfohlenen Aminosäurenzufuhren,so stimmen diese zahlenmäßig für folgende Aminosäuren überein: Arginin,Phenylalanin,Lysin,Threonin,Tryptophan,Histidin,Glyzin und Serin.Da jedoch die Angaben für die Threonin- und Lysinzufuhren nach Aussage von Panteliadis nur vorläufig sind und eine exakte Aussage über die wünschenswerte Zufuhr von Tryptophan wegen der erwähnten Schwierigkeiten,diese Aminosäure zu bestimmen,nicht möglich ist (Panteliadis et

al. 1975),verringert sich die Anzahl der übereinstimmenden Empfehlungen für die tägliche Aminosäurenzufuhr auf 5 bzw. 6.Da Glyzin in Serin überführt werden kann,widersprechen sich die Empfehlungen hinsichtlich der Glyzin- und Serinzufuhr der beiden Autorengruppen nicht.Dagegen gibt es sehr große Unterschiede bei den Angaben über die Zufuhrrate der Monoaminodicarbonsäuren.Ghadimi (1975) empfiehlt eine niedrige Zufuhr von Glutamin- bzw. Asparaginsäure.Zwar weist er in seiner Arbeit ausdrücklich darauf hin,daß die Befunde hinsichtlich der neurotoxischen Wirkung des Monosodium-Glutamats widersprüchlich sind,doch entscheidet er sich für eine möglichst niedrige Zufuhr dieser Monoaminodicarbonsäuren.

Olney und Sharpe (1969) beobachteten bei subkutaner Verabreichung dieser Substanz bei einem Rhesus Affen eine akute Schädigung von Neuronen im Gehirn.Auch bei neugeborenen Mäusen, deren Gehirnentwicklung noch nicht abgeschlossen war,führte eine subkutane Injektion von Monosodium-Glutamat zu einer akuten Nekrose von Neuronen in unterschiedlichen Gehirnarealen (Olney 1969).Auf der anderen Seite konnten Adamo und Ratner (1970) bei der subkutanen Injektion von Monosodium-Glutamat bei Ratten keine neurotoxischen Effekte feststellen.Die Autoren geben zu bedenken,daß die Empfindlichkeit gegenüber dem Monsodium-Glutamat ein artspezifisches Problem darstellen könnte.Für eine solche Annahme sprechen auch die Befunde von Stegnik und Baker (1971).Diese infundierten Säuglingen (Alter 6-150 Tage) Proteinhydrolysate (Amigen,Aminosol),die große Mengen Asparagin- und Glutaminsäure enthielten.Während der Infusion stieg die Plasmakonzentration dieser beiden Aminosäuren nicht über die normalen Werte hinaus an.Da die untersuchten Säuglinge gleichzeitig eine Gewichtszunahme,positive N-Bilanzen und keine neurologischen Symptome zeigten,scheinen Kinder dieser Altersstufe Glutamat- bzw. Aspartatzufuhren in Höhe von 80-228 mg bzw. 75-105 mg/kg KG/Tag ohne Folgen vertragen zu können.Heine und Richter (1973) infundierten bei Säuglingen Glutaminsäure in Höhe von 180 mg/kg KG/Tag und Asparaginsäure in Höhe von 70-90 mg/kg KG/Tag.Die Serumkonzentrationen von Glutamat und Aspartat lagen bei dieser Zufuhrrate in der glei-

chen Größenordnung wie die während der Infusion einer Elektrolytlösung bestimmten Serumkonzentrationen. Jürgens und Mitarbeiter (1973 a) konnten bei einer Zufuhr von 0,6 mg Glutaminsäure bzw. 0,56 mg Glutaminsäure+Asparaginsäure pro kg Körpergewicht und Minute keine Nebenwirkungen beobachten. Pharmakokinetische Untersuchungen im Anschluß an die Infusion eines L-Aminosäurengemisches bei Frühgeborenen zeigten, daß die Halbwertszeit von Glutaminsäure und Asparaginsäure nur 5-15 Minuten betrug, während die Halbwertszeiten der meisten anderen Aminosäuren in der Größenordnung von 30-50 Minuten lagen. Dies deutet auf einen im Vergleich zur endogenen Syntheserate sehr viel höheren Verbrauch dieser Monoaminodicarbonsäuren (Bürger et al. 1975). Aufgrund der eben genannten Befunde scheint eine höhere Zufuhr der Asparagin- und Glutaminsäure, wie sei von Ghadimi (1975) empfohlen wird, möglich zu sein, zumal die Befunde von Olney (1969), Olney und Sharpe (1969) und Adamo und Ratner (1970) keine eindeutige Aussage über die Neurotoxizität des Glutamats beim Säugling zulassen.

Auch hinsichtlich der Methionin- und Cystinzufuhr ergeben sich erhebliche Unterschiede zwischen den Empfehlungen Ghadimis (1975) bzw. Panteliadis et al. (1975). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanzen könnte im unterschiedlichen Reifegrad der am Methioninstoffwechsel beteiligten Enzyme liegen.

Die empfohlenen Prolintageszufuhr ist bei den beiden Autorengruppen ebenfalls unterschiedlich. Sie ist bei Panteliadis et al. (1975) ungefähr 4,5 mal so hoch wie bei Ghadimi (1975). Interessant sind in diesem Zusammenhang die Studien von Heine und Drescher (1975). Sie beobachteten bei ihren Versuchen, bei denen sie Säuglingen eine prolinfreie aber glutaminsäurehaltige L-Aminosäurenlösung infundierten, signifikant erniedrigte Prolinkonzentrationen im Serum. Als Ursache wird eine infolge der zu niedrigen Glutaminsäurezufuhr eingeschränkte Prolinsynthese aus Glutaminsäure diskutiert. Eine andere Ursache für den Abfall der Prolinplasmaspiegel könnte darin liegen, daß in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der infundierten Aminosäurenlösung, ein relativ größerer Anteil der infundierten Glutaminsäure zur Proteinbiosynthese herangezogen wird. Damit verrin-

gert sich die für die Prolinsynthese zur Verfügung stehende Glutaminsäurenmenge,so daß sowohl der Prolin- als auch Glutaminsäureplasmaspiegel absinkt (Heine und Richter 1973).Nun verabreichen Ghadimi et al. 1975 in ihren klinischen Versuchen außer den niedrigen Prolinmengen auch noch sehr geringe Mengen Glutamat und beobachtet dennoch "normale" Werte für die Prolinkonzentration im Serum.Dies mag zunächst überraschen.Da aber auch in diesen Studien die Plasmakonzentrationen der Aminosäuren im Nabelblut als Vergleichswerte herangezogen wurden, während Panteliadis et al. (1975) die im venösen Blut bei oraler Ernährung bestimmten Serumkonzentrationen und Heine und Drescher (1975) die unter einer Elektrolytinfusion bestimmte Prolinkonzentration im Serum als "Normwerte" heranziehen,könnte hierin ein Grund für diese gegensätzlichen Ergebnisse liegen.So beträgt der Prolinnormwert von Ghadimi et al. (1975) 1,75 $\pm$ 0,52 mg/100 ml.Der von der Arbeitsgruppe Dolif und Jürgens in ihrer ersten Studie (Jürgens et al. 1973 a) angegebene Prolinnormwert liegt bei 2,3 mg/100 ml Plasma (2,31 $\pm$ 0,71 mg/100 ml),während in der neueren Veröffentlichung ein Prolinnormwert zugrunde gelegt wird,der doppelt so hoch ist wie der von Ghadimi.

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen "Normaminosäurenmuster" der eben erwähnten Autorengruppen zusammengefaßt.

Die Angaben des "Normaminosäurenmusters" von Panteliadis et al. (1975) sind Abbildungen entnommen.Da entsprechende Zahlenangaben in dieser Arbeit fehlen,sind sie nur als angenäherte Werte zu betrachten.

Der Vergleich,der von Ghadimi und Panteliadis angegebene Methioninnormwerte im Plasma macht verständlich,weshalb Panteliadis eine sehr viel höhere Methioninzufuhr empfiehlt als Ghadimi.Die unterschiedlich hohen Tyrosinnormbereiche könnten eine Erklärung dafür liefern,daß die von Panteliadis als optimal erachtete Tyrosinzufuhr doppelt so hoch ist wie die von Ghadimi angegebene Menge.Auf der anderen Seite stimmen bei beiden Autorengruppen die Normbereiche der Plasmaspiegel von Arginin,

Phenylalanin und Histidin, ebenso wie die Empfehlungen hinsichtlich der täglichen Zufuhrrate, größenordnungsmäßig überein.

"Normaminosäurenmuster" (mg/100 ml)

Autoren	Ghadimi et al. (1975)		Jürgens et al. (1973a)		Panteliadis et al. (1975)	
Aminosäuren	M ±	SD	M ±	SD	"M ±	SD" (+)
Methionin	0,30	0,10	k.A.		1,56	0,6
Cystin	1,07	0,42	0,65	0,16	1,74	0,6
Lysin	6,31	1,75	1,50	0,48	4,00	1,5
Threonin	2,75	1,88	1,72	0,48	k.A.	
Glycin	1,85	0,54	1,23	0,22	3,00	1,0
Serin	1,55	0,14	1,20	0,20	2,3	1,0
Leuzin	1,43	0,52	1,37	0,40	2,0	0,4
Isoleuzin	0,75	0,17	0,78	0,19	k.A.	
Valin	2,57	0,85	2,27	0,57	k.A.	
Histidin	1,81	0,83	0,97	0,16	1,8	1,0
Phenylalanin	1,08	0,15	k.A.		1,7	0,5
Tyrosin	0,92	0,69	k.A.		2,5	0,9
Glutaminsäure	1,82	1,48	k.A.		k.A.	
Asparaginsäure	0,37	0,31	k.A.		k.A.	
Arginin	1,90	0,75	0,83	0,23	1,7	1,0
Alanin	3,19	1,05			3,9	1,0
Prolin	1,75	0,52	2,31	0,71	3,8	1,2
Taurin	2,15	1,13	0,13	0,18	k.A.	
Glutamin	7,95	4,56	k.A.		k.A.	
Citrullin	0,29	0,32	0,37	0,13	0,4	0,1
Ornithin	1,53	0,49	0,95	0,30	2,0	1,0

k.A.: keine Angabe; M ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung
(+) = Zahlen sind Abbildungen entnommen

Es muß jedoch betont werden, daß sich die Unterschiede hinsichtlich der empfohlenen Aminosäurentageszufuhr nicht allein aufgrund der Differenzen der zugrundegelegten "Normaminosäurenmuster" erklären lassen.

Neben der Wahl der Normmuster bestehen hinsichtlich der Zufuhr von Nichtproteinkalorien erhebliche Unterschiede zwischen den beiden Autorengruppen.Während Jürgens und Mitarbeiter sowohl Kohlenhydrate (Mischungen aus Glukose+Sorbit+Xylit bzw. Fruktose+Sorbit+Xylit) als auch Fettemulsionen infundieren, führen Ghadimi et al. (1975) nur Glukose zu.Die Glukoseersatzzucker verursachen nur bei relativ hohen Zufuhrraten eine gesteigerte Insulinfreisetzung.Auf der anderen Seite bilden die von Ghadimi verabreichten Glukosemengen einen starken Reiz für die Insulinsekretion,der noch durch die hohe Zufuhr der verzweigtkettigen Aminosäuren verstärkt wird.Damit könnte die verschiedenartige Zusammensetzung der verabreichten Nichtproteinkalorien über eine unterschiedliche hormonelle Antwort des Organismus (Steigerung der Insulinfreisetzung?) zu einer unterschiedlichen Verwertung der zugeführten Aminosäuren führen.

Einen völlig anderen Weg zur Konzeption einer L-Aminosäurenlösung für die Kinderheilkunde wählten Bürger und Mitarbeiter (Bürger et al. 1975,Bürger und Wolf 1976 a,b).Sie infundierten bei Früh- und Neugeborenen innerhalb einer kurzen Zeitspanne eine bestimmte Menge einer L-Aminosäurenlösung und ermittelten den Abfall der Plasmaaminosäurenkonzentration.Aus diesen Werten wurden die für pharmakokinetische Untersuchungen relevanten Parameter bestimmt.

Bei den ersten Versuchen wurde zunächst eine handelsübliche, für die parenterale Ernährung Erwachsener konzipierte L-Aminosäurenlösung (Aminoplasma L 5) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/kg KG/5 min. infundiert.Die untersuchte Patientengruppe bestand aus Früh- und hypotrophen Neugeborenen.

Die einzelnen Aminosäuren zeigten ein unterschiedliches Verhalten.Wie schon erwähnt,fielen die Glutamin- und Asparaginsäuren durch ihre relativ kurze Halbwertszeit (5-15 Minuten) auf.Die Halbwertszeiten der übrigen Aminosäuren lagen im Bereich von 30-50 min.,nur Tryptophan und Ornithin hatten etwas längere Halbwertszeiten (50-70 min).Es konnten keine geschlechtsspezifischen Differenzen hinsichtlich Clearance, Eliminationskonstante,Transfer und Halbwertszeit festgestellt werden.Dagegen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der

Verwertung der infundierten Aminosäuren vom Ernährungszustand der Früh- und Neugeborenen,ein Befund,den auch Ghadimi (1975) hinsichtlich der Aminosäure Glyzin erheben konnte.Eutrophe Frühgeborene besaßen gegenüber hypotrophen Frühgeborenen eine verkürzte Halbwertszeit,einen erhöhten Transfer und höhere Werte für die totale Clearance.Dies sind Zeichen einer besseren Aminosäurenverwertung bei normalem Ernährungszustand.Die Verwertung der infundierten Aminosäuren verbesserte sich außerdem mit zunehmendem Alter:zwischen der 1. und 4. Lebenswoche kam es zu einer Zunahme der Eliminationskonstanten,des Transfers und der Clearance sowie einer Abnahme der Halbwertszeit,wobei diese Veränderungen für Methionin,Isoleuzin,Leuzin,Histidin und Arginin signifikant waren.Diese Zunahme der Elimination wird von den Autoren u.a. auf eine Reifung der am Aminosäurenstoffwechsel beteiligten Enzyme der Leber zurückgeführt (Bürger et al. 1975).Zu dieser Erklärung muß kritisch angemerkt werden, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren so gut wie gar nicht in der Leber umgesetzt werden,sondern hauptsächlich im Muskel metabolisiert werden.Als weiteren Faktor für die Verbesserung der Aminosäurenverwertung diskutieren die Autoren eine mit zunehmendem Alter und Ernährungsstand verbesserte Proteinbiosynthese. Die Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Aminosäuren Phenylalanin,Tyrosin,Methionin und Cystin wurden schon weiter oben erwähnt.

Aus ihren pharmakokinetischen Untersuchungen leiten die Autoren die Notwendigkeit einer speziell für Frühgeborene entwickelten Aminosäurenlösung ab.Dabei sollte das Aminosäurenpattern einer solchen Infusionslösung proportional den experimentell ermittelten Transferraten der einzelnen Aminosäuren zusammengestellt werden (Bürger und Wolf 1976 a).

Eine derartige L-Aminosäurenlösung wurde an Früh- und Neugeborenen (in der 3. Lebenswoche) getestet (Bürger und Wolf 1976 b).Mit dieser Lösung konnte gegenüber der Infusion der für Erwachsene konzipierten AS-Lösung eine 40%-ige Steigerung der Summe der Transferraten der einzelnen Aminosäuren erzielt werden.Dies deuten die Autoren als Zeichen einer erhöhten Amino-

säurenverwertung infolge des verbesserten Aminosäurenangebots. Gleichzeitig konnten sie bei Untersuchungen der Plasma- (bzw. Serum-) konzentrationen der einzelnen Aminosäuren parallel zur Infusion dieser verwertungsadaptierten Aminosäurenlösung keine Imbalanzen feststellen,was ebenfalls für die gute Verwertung dieser Aminosäurenlösung spricht (Bürger und Wolf 1976 b).

2.2.5. Entwicklung von L-Aminosäurenlösungen zur parenteralen Ernährung Erwachsener

Die in Deutschland am weitesten verbreiteten Aminosäurenlösungen für die parenterale Ernährung Erwachsener umfassen drei Gruppen:

I. "Bedarfsadaptierte" Lösungen
II. "Utilisationsadaptierte" Lösungen
III. Aminosäurenlösungen in Anlehnung an das "Kartoffel-Ei-Muster"

2.2.5.1. Bedarfsadaptierte Aminosäurenlösungen

1964 wurden von Bansi und Mitarbeitern systematisch einige für die parenterale Zufuhr von Proteinbausteinen zur Verfügung stehende N-Quellen (Proteinhydrolysate,DL- bzw. L-Aminosäurenlösungen) untersucht.

Die Eiweißhydrolysate schnitten anhand der klinischen Verträglichkeit und der N-Bilanzmethode erheblich schlechter ab als die kristallinen DL- bzw. L-Aminosäurenlösungen.Die Gründe hierfür,Unverträglichkeitserscheinungen,hoher Peptidverlust im Urin,hoher Peptidanteil der Lösung etc.,sind im vorigen Abschnitt diskutiert worden.

Die günstigen N-Bilanzen bei diesen Untersuchungen zeigten die DL-Aminosäurenlösungen,mit denen neben den essentiellen Aminosäuren in Höhe des Rose'schen Safe Intake,Histidin,Arginin und Glyzin zugeführt wurden.Dagegen wurden mit einer Testlösung,die aus reinen L-Aminosäuren bestand (8 essentielle Aminosäuren in Höhe des Rose'schen Safe Intake,Histidin,Arginin, Glyzin) schlechtere N-Bilanzen erzielt.Letzteres beruhte im

wesentlichen auf einer erhöhten Glyzinausscheidung im Urin. Bansi und Mitarbeiter (1964) deuteten ihre Ergebnisse in der Weise, daß die D-Aminosäuren, die zu 27-73 % retiniert worden waren, als unspezifische Stickstoffquellen dienten und somit zu einer besseren Verwertung des infundierten Aminosäurengemisches für die Proteinbiosynthese geführt hätten.

Jürgens und Dolif (1968) überprüften daraufhin den Einfluß der sogenannten nichtessentiellen Aminosäuren auf das N-Bilanzverhalten und das Aminosäurenpattern bei stoffwechselgesunden Patienten. In den verwendeten Infusionslösungen entsprach die quantitative Zusammensetzung der sogenannten essentiellen Aminosäuren dem Rose'schen Safe Intake (Rose 1957).

The Daily Amino Acid Requirement of Young Men (Rose 1957)

Amino Acid	Definitely safe Intake
L-Tryptophan	0,5
L-Phenylalanine	2,2
L-Lysine	1,6
L-Threonine	1,0
L-Methionine	2,2
L-Leuzine	2,2
L-Isoleuzine	1,4
L-Valine	1,6

Neben diesen essentiellen Aminosäuren enthielten die Infusionslösungen die sogenannten semiessentiellen Aminosäuren L-Histidin und L-Arginin. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Anteils der nichtessentiellen Aminosäuren konnten unterschiedliche N-Bilanzergebnisse erzielt werden.

Versuchs-gruppe	Aminosäuren-lösung	nichtessentielle N-Quelle	N-Bilanz (g/Tag)
1	Aminofusin LS	Glycin	- 5,5
2	Aminofusin 600 (essentielle AS in DL-Form)	Glycin + 6 D-AS	- 2,0
3	Aminofusin LS + DL-Alanin	Glycin + DL-Alanin	- 2,2
4	Aminofusin L 600	Glycin + L-Alanin + L-Prolin	- 0,4

(nach Jürgens und Dolif 1968)

Die schlechtesten N-Bilanzen wurden mit der Lösung erzielt, bei der Glyzin die einzige Quelle für den unspezifischen N darstellte.Die signifikant besten Ergebnisse wurden bei Reduktion des Glyzinanteils und gleichzeitiger Zufuhr von L-Prolin und L-Alanin erzielt.Eine Erklärung für diese Bilanzergebnisse brachte die Analyse der Aminosäurenkonzentrationen im Serum, bei der in Gruppe 2 erniedrigte Alanin- und Prolinkonzentrationen gefunden wurden.Dolif und Jürgens deuteten dies als eine Aminosäurenimbalanz.Alanin und Prolin konnten bei der parenteralen Zufuhr von Aminofusin 600 nicht in ausreichendem Maße synthetisiert werden.Der relative Mangel dieser beiden Aminosäuren führte damit zu einer Verwertungsstörung der übrigen infundierten Aminosäuren,was sich neben der Störung des Serumaminosäurenpatterns in der negativen N-Bilanz manifestierte. Die Verbesserung der N-Bilanz der Gruppen 2 und 3 gegenüber der Gruppe 1 wurde nach Ansicht der Autoren durch eine Erhöhung des Angebots an nichtessentiellen N erreicht.Hierdurch sei der Organismus in der Lage,mehr Prolin und Alanin (bzw. andere nichtessentielle AS) zu synthetisieren und somit die Aminosäurenimbalanzen auszugleichen.Aufgrund der günstigen N-Bilanzen und der Normalisierung der Serumspiegel von Alanin und Prolin

bei getrennter Zufuhr dieser beiden AS stuften die Autoren Prolin und Alanin in die Gruppe der semiessentiellen Aminosäuren ein. Weitere Untersuchungen derselben Autorengruppe (Jürgens und Dolif 1970, Dolif und Jürgens 1970, 1971) führten zu einer Verbesserung des Aminosäurenmusters dieser sogenannten bedarfsadaptierten Aminosäurenlösung. Es konnte nachgewiesen werden, daß Prolin und Alanin in einem festen Verhältnis zu den 8 essentiellen Aminosäuren zugeführt werden müssen: 8 g L-Prolin und 6 g L-Alanin pro "Safe Intake" der essentiellen Aminosäuren. Daneben stellte sich in den angegebenen Untersuchungen heraus, daß die Glyzinumsatzrate im menschlichen Organismus limitiert ist. Die Glyzinzufuhr sollte bei Erwachsenen 200 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten. Außerdem konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß L-Glutaminsäure bei einer Zufuhr von 14,25 g/24 h gut verträglich ist und als Lieferant für nichtessentiellen Stickstoff mit den L-Aminosäurenlösungen zugeführt werden kann.

Das sogenannte "bedarfsadaptierte Aminosäurenmuster" ist in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Dabei sollte die tägliche AS-Zufuhr 50-100 g/Tag betragen (Dolif und Jürgens 1971, Jürgens und Dolif 1973/74).

Bedarfsadaptiertes Aminosäurenmuster für Erwachsene
(nach Jürgens und Dolif 1973/74)

Aminosäuren (in g)	
essentielle Aminosäuren	
Normmuster der 8 klassischen essentiellen Aminosäuren	
L-Isoleuzin	1,57
L-Leuzin	2,16
L-Lysin	1,76
L-Methionin	1,96
L-Phenylalanin	2,16
L-Threonin	0,98
L-Tryptophan	0,49
L-Valin	1,47
	12,55

"semiessentielle" und "nichtessentielle" Aminosäuren

L-Histidin	0,5 - 1,0 g/1 g Lysin
L-Arginin	1,5 - 2,0 g/1 g Lysin
L-Prolin	2,0 - 3,0 g/1 g Lysin
L-Alanin	2,0 - 3,0 g/1 g Lysin
L-Dicarbonsäuren	3,0 - 5,0 g/1 g Lysin
Glycin	nicht über 200 mg/kg KG/24 h

2.2.5.2. Utilisationsadaptierte Aminosäurenlösungen

Knauff und Mitarbeiter entwickelten die sogenannten "utilisationsadaptierten" L-Aminosäurenlösungen (Knauff et al. 1966, Knauff et al. 1969,Miller et al. 1974 a,b).Diese Autoren gingen dabei von der Überlegung aus,daß zwischen der oralen und parenteralen Zufuhr von Proteinbausteinen erhebliche Unterschiede bestehen,weil bei der parenteralen Aminosäurenzufuhr die beiden wichtigsten Kontrollorgane im Aminosäurenstoffwechsel,Magen-Darm-Trakt und Leber,umgangen werden.Daher ist ihrer Meinung nach eine Übernahme der unter oralen Ernährungsbedingungen ermittelten Aminosäurenbedarfszahlen für die Konzipierung von L-Aminosäurenlösungen nicht möglich.

Als methodisches Kriterium zur Beurteilung der Qualität einer Aminosäurenlösung wählt diese Untersuchergruppe die "...Anpassung der intravenösen Aminosäurenzufuhr an die Utilisationsraten unter Wahrung der Plasmahomöostase." (zit. nach Miller et al. 1974 a).Als Testverfahren wurde neben der N-Bilanzmethode die Untersuchung der Plasmaaminosäurenkonzentrationen angewandt.Wie schon im Kapitel 2.1.3.3. erwähnt,bestimmten die Autoren die Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen im Plasma während einer kontinuierlichen Aminosäureninfusion.Außerdem ermittelten sie die Veränderungen des Plasmaaminosäurenpatterns direkt im Anschluß an die Beendigung der Infusion.Von einem derartigen Vorgehen erhofften sie,Aufschlüsse über die Umsatzraten der einzelnen Aminosäuren zu erhalten.Entsprechend dem unterschiedlich schnellen Konzentrationsabfall verschiedener Aminosäuren sollten diejenigen Aminosäuren mit raschem Abfall in größerer Menge zugeführt werden,als solche mit einem nur ge-

ringen Abfall/Zeiteinheit.Ausgehend von diesen Überlegungen wurde zunächst eine L-Aminosäurenlösung hergestellt,die in ihrer Zusammensetzung dem normalen Plasmaaminosäurenpattern ähnelte (Knauff et al. 1966).Der Grundgedanke war,daß durch die intravenöse Zufuhr einer solchen Aminosäurenlösung das Plasmaaminosäurenpattern des Menschen gleichmäßig angehoben und Aminosäurenimbalanzen und -Antagonismen vermieden würden. Außerdem würden durch die Zufuhr aller im normalen Plasma vorhandenen Aminosäuren dem Körper Umbauvorgänge erspart,die zu einer Erhöhung des Kalorienbedarfes des menschlichen Organismus führen.

Diese am Plasmapattern orientierte L-Aminosäurenlösung verglichen sie mit einer damals im Handel befindlichen DL-Aminosäurenlösung bei intravenöser Zufuhr an gesunden Personen.Die Versuchsdurchführung gliederte sich in eine 2tägige Vorperiode,in der alle Probanden eine orale Standarddiät erhielten. Während der anschließenden Infusionsperiode wurden die Aminosäurenlösungen innerhalb einer kurzen Zeitspanne (75 min.) infundiert.Anschließend wurden in bestimmten zeitlichen Abständen venöse Blutproben entnommen,in denen die Plasmaaminosäurenkonzentrationen bestimmt wurden.Beim Vergleich der beiden Aminosäurenlösungen schnitt die am Plasmaaminosäurenpattern orientierte Versuchslösung nach den von den Autoren gewählten Beurteilungskriterien deutlich besser ab.Der Anstieg der Plasmaaminosäuren nach Infusionsende war gleichmäßig und betraf alle Aminosäuren.Daneben kehrten der Gesamtaminostickstoff und die Einzelaminosäuren schneller zu den Normwerten zurück als bei der DL-Aminosäurenlösung.Allerdings wurde einige Stunden nach Infusionsende ein starker Konzentrationsabfall mehrerer Aminosäuren unter die jeweiligen Normwerte verzeichnet,wodurch das Plasmaaminosäurenmuster stark verändert wurde.Aufgrund dieser letzten Beobachtung kamen Knauff und Mitarbeiter (1969) zu der Überzeugung,daß eine L-Aminosäurenlösung,die dem Plasmaaminosäurenpattern direkt entspricht,nicht für die parenterale Ernährung geeignet ist.Sie konzipierten daher neue Aminosäurenlösungen,bei denen nach Infusion das Plasmaaminosäurenmuster in der Weise verändert wurde,wie es nach oraler Eiweißaufnahme

geschieht.Diese Versuchslösung wurde,ebenfalls an Stoffwechselgesunden,mit 3 damals im Handel befindlichen Aminosäurenlösungen (Aminofusin L 600,Aminofusin forte,Aminomel LS4) verglichen (Knauff et al. 1969).Hierbei konnten nur mit der eigenen Versuchslösung ausgeglichene N-Bilanzen erzielt werden,währen die N-Bilanzen der drei Versuchslösungen negativ waren.Den Grund für dieses unterschiedliche Verhalten der N-Bilanzen bei gleichhoher absoluter N-Zufuhr (128 mg/kg KG/die) sehen die in der verschiedenartigen Aminosäurenzusammensetzung der infundierten Lösungen.

In einer weiteren Studie wurde dieselbe L-Aminosäurenversuchslösung mit 2 anderen (Aminofusin L 600,Aminofusin forte) verglichen (Miller et al. 1974 a).Während der Infusion der drei verschiedenen Aminosäurenlösungen stiegen die einzelnen Plasmaaminosäuren und ihre Gesamtsumme (=Gesamt-Alpha-Aminostickstoff) unterschiedlich stark an.Nur bei der eigenen Versuchslösung konnte ein gleichmäßiger Anstieg aller Plasmaaminosäuren beobachtet werden.Hingegen traten bei den beiden Vergleichslösungen erhebliche Störungen des Plasmaaminosäurenpatterns auf, wobei jedoch keine feste Beziehung zwischen der Höhe der Zufuhr einer Aminosäure und der Höhe ihres Anstiegs im Plasma nachgewiesen werden konnte.Auch der Gesamt-Alpha-Amino-N stieg bei den 3 verschiedenen Lösungen unterschiedlich stark an.Nach Infusion der Versuchslösung betrug er 174 % des Ausgangswertes, nach Infusion von Aminofusin L 600 238 % und nach Aminofusin forte 237 %.Über den unterschiedlichen Abfall der Gesamt-Alpha-Amino-N 3 h nach Infusionsende gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Infundierte Lösung	Alpha-Aminostickstoff 3 h nach Infusionsende
Versuchslösung	20 % unter dem Ausgangswert
Aminofusin L 600	22 % über dem Ausgangswert
Aminofusin forte	17 % über dem Ausgangswert

Den Abfall des Gesamtaminostickstoffs nach Infusion des

"utilisationsadaptierten" Aminosäurenmusters und die guten N-Bilanzergebnisse,die mit dieser Versuchslösung erzielt wurden,werten Miller und Mitarbeiter als Beweis für die Richtigkeit ihrer Arbeitshypothese,daß durch das Angebot eines "utilisationsadaptierten" Aminosäurenmusters die Aminosäurenaufnahme in die Zelle und die Verwertung der Aminosäuren zur Proteinbiosynthese gefördert wird (Miller et al. 1974 a).Auf diese Untersuchung wird im nächsten Kapitel (2.2.6) noch einmal eingegangen.

2.2.5.3. Aminosäurenlösungen in Anlehnung an das Aminosäurenmuster eines Kartoffel-Ei (KE) Gemisches

Die dritte Gruppe von Aminosäurenlösungen orientiert sich am sogenannten "Kartoffel-Ei-Muster".In Ernährungsexperimenten mit Zwei-Komponenten-Gemischen von Nahrungsproteinen hatten Kofranyi und Mitarbeiter (Kofranyi und Jekat 1964,1967,Kofranyi et al. 1969) herausgefunden,daß diejenige Mischung,die,bezogen auf den N-Gehalt,aus 35 % Volleistickstoff und 65 % Kartoffelstickstoff bestand,die höchste biologische Wertigkeit besaß.

Eine derart zusammengestellte Kartoffel-Ei-Diät hat sich bei der oralen eiweißarmen Ernährung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bewährt (Kluthe et al. 1967).

In Anlehnung an das Aminosäurenmuster einer solchen Kartoffel-Ei-Mischung wurden L-Aminosäurenlösungen für die parenterale Ernährung hergestellt (z.B. Aminosteril KE 800).

Aminosäurenpattern von Aminosteril KE 800
(nach Schröter und Jekat 1974)

Aminosäuren	g/l
essentielle AS	
L-Isoleuzin	2,50
L-Leuzin	3,70
L-Lysin	3,30
L-Methionin	2,15
L-Phenylalanin	2,55
L-Threonin	2,20
L-Tryptophan	1,00
L-Valin	3,10
	20,50
semiessentielle AS	
L-Arginin	6,00
L-Histidin	1,50
unspezifische N-Quellen	
L-Alanin	7,50
L-Prolin	7,50
Glycin	7,00
Gesamtaminosäuren	50,00

Auch die an der Entwicklung dieser Aminosäurenlösung beteiligten Arbeitsgruppen lehnten das sogenannte "Rose-Muster" als Grundlage für die Konzeption von Aminosäurenlösungen ab, da Rose niemals von einem solchen "Muster" gesprochen habe (Deckner et al. 1970).

Hauptkriterium für die Beurteilung einer L-Aminosäurenlösung für die parenterale Ernährung ist die N-Bilanzmethode unter Be-Berücksichtigung ihrer Einstellungskinetik (Schröter und Jekat

1974,Deckner et al. 1970,Jekat 1972,Jekat und Hahn 1970,1971).

2.2.6. Vergleich der verschiedenen Aminosäurenlösungen bei der parenteralen Ernährung gesunder Probanden

Es interessiert die Frage,welche der oben genannten Aminosäurenlösungen ("utilisationsadaptiert","bedarfsadaptiert","KE-Muster") am besten für die parenterale Ernährung geeignet ist. Hiermit verbunden ist die Frage,welches der drei verschiedenen theoretischen Grundkonzepte und welche Testmethode am ehesten zu einer Optimierung von Aminosäureninfusionslösungen führt. Zur Beantwortung dieser Fragen sollen die vergleichenden Untersuchungen über die parenterale Zufuhr dieser 3 verschiedenen Aminosäurenlösungen herangezogen werden.Dabei werden zunächst die Veröffentlichungen über die Infusion von Aminosäurengemischen bei gesunden Personen besprochen.

In der schon weiter oben erwähnten Studie von Dolif und Jürgens (1971) wurden verschiedene Aminosäurenlösungen an 55 stoffwechselgesunden Personen beiderlei Geschlechts (Alter 20-65 Jahre,Diagnose:Ulcus ventriculi bzw. duodendi) getestet.Es interessiert der Vergleich zwischen Aminofusin L,Aminofusin LGX und Aminoplasmal (Zusammensetzung dieser Aminosäurenlösungen siehe Tabelle).

Zusammensetzung der verwendeten Aminosäurenlösungen (g/l)

Aminosäuren	Aminofusin L 600	Aminofusin LGX	Aminoplasmal L 5
Threonin	1,0	1,0	2,1
Valin	1,7	1,5	2,4
Methionin	2,4	2,1 +	1,9
Isoleuzin	1,5	1,6	2,6
Leuzin	2,4	2,2	5,0
Phenylalanin	2,2	2,2 ++	3,2
Lysin	2,1	1,8	3,4
Tryptophan	0,5	0,5	0,9
Histidin	1,5	0,7	2,2
Arginin	6,6	4,0	4,1
Prolin	2,3	7,7	4,9
Glycin	16,8	10,0	4,2
Alanin	5,4	5,1	7,2
Glutaminsäure	-	8,3	1,9
Asparaginsäure			0,7
Serin			1,0
Asparagin			1,0
Tyrosin			0,6
Ornithin			1,3
Cystin			-

+: unter Berücksichtigung des zugeführten Cystin
++:unter Berücksichtigung des zugeführten Tyrosin
bedarfsadaptierte AS-Lösung: Aminofusin L 600,Aminofusin LGX
utilisationsadaptierte AS-Lösung: Aminoplasmal L 5
(nach Dolif und Jürgens 1971)

Beurteilungskriterium war neben der N-Bilanzmethode die Untersuchung des Verhaltens der Aminosäuren im Serum.Geprüft werden sollte u.a. auch der Einfluß der verschiedenen Muster essentieller Aminosäuren auf den N-Haushalt.Die Ergebnisse können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Einfluß verschiedener Muster essentieller Aminosäuren auf den N-Haushalt

Versuchs-gruppe	Infusions-lösung	N-Zufuhr g/die	N-Bilanzen (Mittelwerte) g/die		
			Vor-periode	Infusions-periode	Nach-periode
3	Aminoplas-mal L 5	7,6	-0,7	-1,6	-1,4
4	Aminofusin LGX	8,1	-0,9	-0,6	-0,6

(modifiziert nach Dolif und Jürgens 1971)

"Die in der Infusionsperiode von Versuchsgruppe 4 erreichte N-Bilanz liegt wiederum statistisch signifikant über der in der Infusionsperiode von Versuchsgruppe 3 erzielten."

Hierzu muß angemerkt werden,daß die Stickstoffzufuhr pro Tag in den beiden Gruppen 3 und 4 um 0,5 g differiert.Da die N-Bilanz lediglich die Summe aus Zu- und Ausfuhr darstellt,dürfte sich bei der zusätzlichen Zufuhr von 0,5 g N/die bei Gruppe 3 die N-Bilanz verbessert haben.

Das zweite Beurteilungskriterium war die Bestimmung der Aminosäurenkonzentrationen im Nüchternserum 16 h nach Infusionsende bzw. nach oraler Nahrungsaufnahme.Hier sind die Befunde hinsichtlich des Methionins interessant,da sie in zahlreichen Veröffentlichungen über die bedarfsadaptierten Aminosäurenlösungen eine wesentliche Rolle spielen (Dolif und Jürgens 1971,1975, Jürgens und Dolif 1973/4).

Unter der Infusion von Aminofusin LGX und Aminofusin L 600 blieben die essentiellen Aminosäuren im Bereich der Konzentrationen,wie sie bei oraler Ernährung in der Vorperiode gemessen wurden.Dagegen beobachteten die Untersucher bei der intravenösen Zufuhr von Aminoplasmal L 5 einen signifikanten Abfall der

Methioninserumkonzentration unter den Nüchternnormwert,während die Lysinkonzentration anstieg.Die restlichen 6 der 8 klassischen essentiellen Aminosäuren blieben auch unter der Infusion von Aminoplasmal L 5 im Normbereich.Die Serumkonzentrationen der nichtessentiellen Aminosäuren (Cystin,Tyrosin,Summe von Glutamin/Glutaminsäure und Asparagin/Asparaginsäure) zeigten weder bei Infusion von Aminofusin LGX noch bei Aminoplasmal L 5 von den Nüchternnormwerten abweichende Befunde.Die unter der parenteralen Zufuhr von Aminoplasmal L 5 beobachteten negativen N-Bilanzen werden auf die Aminosäurenimbalanzen zurückgeführt, die sich in der Erniedrigung des Serumspiegels von Methionin manifestierte.

In einer neueren Studie (Jürgens et al. 1978) wurden ebenfalls verschiedene Aminosäurenlösungen hinsichtlich der Beeinflussung von N-Bilanz,extra- und intrazellulärer Aminosäurenkonzentrationen verglichen (siehe Tabelle).

Aminosäurengehalt der verwendeten L-Aminosäurenlösungen
(modifiziert nach Jürgens et al. 1978)

	Aminoplasmal L 5 (7,6 g N/l)		Aminoplasmal Sonderlösung (7,6 g N/l)		Aminofusin L 600 (8,1 g N/l)	
	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l
L-Tryptophan	0,9	4,4	0,9	4,4	0,5	2,4
L-Threonin	1,6	13,4	2,1	17,6	1,0	8,4
L-Isoleuzin	2,0	15,2	2,7	20,6	1,6	12,2
L-Valin	2,0	17,1	2,3	19,6	1,5	12,8
L-Leuzin	3,4	25,9	4,1	31,3	2,2	16,8
L-Lysin	3,7	25,3	3,1	21,2	1,8	12,3
L-Phenylalanin	2,2	13,3	2,6	15,7	2,2	13,3
L-Methionin	1,6	10,7	4,2	28,1	2,1	14,1
Summe	17,4	125,3	22,0	158,5	12,9	92,3

	Aminoplasmal L 5 (7,6 g N/l)		Aminoplasmal Sonderlösung (7,6 g N/l)		Aminofusin L 600 (8,1 g N/l)	
	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l
L-Zystin	-	-	-	-	-	-
L-Tyrosin	0,6	3,3	0,6	3,3	-	-
L-Histidin	2,2	14,2	2,6	16,8	0,7	4,5
L-Arginin	4,1	23,5	4,9	28,1	4,0	23,0
L-Ornithin	1,3	9,8	1,5	11,3	-	-
L-Prolin	4,9	42,6	5,2	45,2	7,7	66,9
Summe	13,1	93,4	14,8	104,7	12,2	94,4
L-Glutaminsäure	1,9	12,9	2,6	17,7	8,3	56,4
L-Asparaginsäure	0,4	3,0	0,7	5,3	-	-
L-Asparagin	1,0	7,6	1,0	7,6	-	-
L-Alanin	7,2	80,8	7,3	81,9	5,1	57,3
Glyzin	4,2	55,9	4,3	57,3	10,0	133,2
L-Serin	1,0	9,5	1,4	13,3	-	-
Summe	15,7	169,7	17,3	183,1	23,4	246,9
Gesamtsumme	46,2	388,4	54,1	446,3	48,7	433,6

Bei der N-Bilanz zeigten sowohl Aminofusin L 600 als auch Aminoplasmal Sonderlösung signifikant günstigere Ergebnisse als Aminoplasmal L 5. Als Ursache für die schlechteren N-Bilanzen bei Verwendung von Aminoplasmal L 5 diskutieren die Autoren die zu geringe Methioninzufuhr mit dieser Aminosäurenlösung. Ausdruck dieser absolut und relativ zu niedrigen Methioninzufuhr ist nach Ansicht der Autoren die schon weiter oben erwähnte Abnahme der Konzentrationen von Methionin und seinen Stoffwechselprodukten im Erythrozyten.

Weiterhin kam es gegenüber der Vorperiode (orale Ernährung) unter Aminoplasmal L 5 Infusion zu einer signifikanten Abnahme der Methioninsulfoxydkonzentration im Serum. Die Methioninserumkonzentration zeigte eine nicht signifikante Abnahme und lag im Bereich der bei Infusion von Aminofusin L 600 gemesse-

nen Werte. Insbesondere konnten bei Zufuhr einer Aminoplasmal Sonderlösung, die sich nach Angaben der Autoren vom Aminoplasmal L 5 nur hinsichtlich eines ungefähr dreimal so hohen Methioningehaltes unterschied, keine signifikanten Normabweichungen der in den Erythrozyten und im Serum bestimmten Konzentrationen von Methionin und seinen Metaboliten gefunden werden. Diese Befunde weisen nach Ansicht der Autoren darauf hin, daß der absolute und relative Methioningehalt von Aminoplasmal L 5 niedrig ist.

Zu dieser Studie muß kritisch angemerkt werden, daß mit dem Aminofusin L 600 0,5 gN/Tag mehr zugeführt wurde als mit den anderen verglichenen Aminosäurenlösungen. Darüber, ob bei gleichhoher Gesamt-N-Zufuhr in Form von Aminoplasmal L 5 die N-Bilanzen günstiger ausgefallen wären, kann nur spekuliert werden.

Bei einem genauen Vergleich der Zusammensetzung von Aminoplasmal L 5 und Aminoplasmal Sonderlösung fällt auf, daß sich diese Lösungen nicht nur, wie die Autoren betonen, hinsichtlich des Methioningehaltes unterscheiden, sondern auch hinsichtlich der quantitativen Zusammenstellung fast aller anderen Aminosäuren. Daher können für die günstigen N-Bilanzen bei Verwendung von Aminoplasmal Sonderlösung nicht allein die höheren Methioninzufuhrraten verantwortlich gemacht werden.

Jürgens et al. (1978) stellen aufgrund ihrer Versuchsergebnisse die Hypothese auf, daß der absolute und relative Methioninbedarf eine Funktion der Gesamtaminosäurenzufuhr sei.

Gegen diese Hypothese sprechen die Befunde von Berg und Matzkies (1978), die bei Infusion von Aminoplasmal L 10 mit einer um 50 % höheren Zufuhrrate (0,1 g Aminosäuren/kg über 12 h) als von Jürgens et al. (1978) angegeben, keine signifikanten Normabweichungen hinsichtlich der Methioninplasmaspiegel beobachten konnten.

Zieht man die entsprechenden Versuche der Gruppe um Knauff hinzu (Knauff et al. 1969, Miller et al. 1974 a), so kommen diese Autoren zu anderen Ergebnissen. Beurteilungskriterium der früheren Studie (Knauff et al. 1969) war die N-Bilanzmethode. Bei einer täglichen Stickstoffzufuhr von 128 mg/kg KG konnten die Untersucher nur mit ihrer eigenen Versuchslösung (dem spä-

teren Aminoplasmal L 5) ausgeglichene N-Bilanzen erzielen,während sich bei der parenteralen Zufuhr von Aminofusin L 600 unter sonst gleichen Versuchsbedingungen negative Bilanzen ergaben.Die Ursache dieser negativen N-Bilanzen unter der Infusion von Aminofusin L 600 sehen sie in der erheblichen Störung des Plasmaaminosäurenpatterns während und kurz nach der Infusion dieser Aminosäurenlösung (Miller et al. 1974 a).Die Zusammensetzung der beiden verwendeten Aminosäurenlösungen kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Zusammensetzung der verwendeten Aminosäurenlösungen (g/l)

Aminosäuren	Lösung A	Lösung B
Arginin	5,7	3,1
Arginin-HCL	-	4,1
Histidin-HCL	4,5	-
Histidin HCL H_2O	-	2,02
Tryptophan	2,1	0,5
Lysin-HCL	7,5	2,5
Ornithin-HCL	2,5	-
Phenylalanin	3,7	2,2
Tyrosin	1,0	-
Leuzin	7,0	2,4
Isoleuzin	4,0	1,4
Methionin	2,6	2,4
Cystin	0,4	-
Valin	4,2	1,6
Asparaginsäure	0,5	-
Asparagin	2,6	-
Alanin	8,6	13,0
Glycin	5,7	12,5
Glutaminsäure	3,6	-
Prolin	6,5	3,0
Glutamin	-	-
Threonin	4,6	1,0
Serin	1,9	-

(nach Miller et al. 1974 a)

Lösung B entspricht dem Aminofusin L 600 (Pfrimmer).
Lösung A ist eine utilisationsadaptierte Lösung.

Es interessiert vor allem das Verhalten des Methionin.Bei Infusion von Aminofusin L 600 stieg der Spiegel dieser Aminosäure im Plasma noch 30 min. nach Infusionsende an.Bei der parenteralen Zufuhr von Lösung A konnte dies nicht beobachtet werden.Während der Infusion von Aminofusin L 600 war der Anstieg des Methionins doppelt so hoch wie bei der Verwendung von Lösung A.Der Methioninspiegel 3 h nach Infusionsende war bei Aminofusin L 600 um 50 % höher als bei der Lösung A.

Nach diesen Untersuchungen von Miller et al. (1974 a) ist die Methioninzufuhr bei Verabreichung von Lösung B (Aminofusin L 600),deren Gehalt an essentiellen Aminosäuren dem "safe intake" entspricht,zu hoch.

Über Erfahrungen mit der parenteralen Zufuhr von Aminosteril KE 800 bei Stoffwechselgesunden liegen ebenfalls Veröffentlichungen vor.Schröter und Jekat (1974) verglichen die N-Bilanzen bei 10 Patienten (Ulcus ventriculi bzw. duodendi) unter der parenteralen Zufuhr von Aminosteril KE 800 bzw. einer "L-Aminosäurenlösung nach dem Rose-Muster".In der folgenden Tabelle sind das Ernährungsschema und die N-Bilanzergebnisse zusammengestellt.

Parenterale Ernährung während der "Infusionsperiode"

Gruppe I (n=5)	Gruppe II (n=3)	Gruppe III (n=2)
2000 ml Aminosteril KE 800/die = 16,4 g N/die + 300 g Sorbit	2000 ml L-Aminosäurenlösung nach Rose-Muster/die = 32,8 g N/die + 200 g Sorbit	600 ml Aminsteril KE 800/die = 4,92 g NOdie + 90 g Sorbit + 180 g Caloreen + 55 g eiweißfreie Margarine
1600 Kcal	1600 Kcal	1600 Kcal

N-Bilanzergebnisse

Aminosäuren-lösung	N-Aufnahme in mg/kg KG (Mittelwert±SD)	N-Ausscheidung in mg/kg KG (Mittelwert±SD)
"Rose"	457 ± 156,1	555,9 ± 162,7
Aminosteril	201,3 ± 73	269,8 ± 76,2

(nach Schröter und Jekat 1974)

Bei Betrachtung dieser Berechnungen könnte man sich den Schlußfolgerungen dieser Studie anschließen:"Demnach ergibt die Aminosäurenlösung nach dem KE Muster im Vergleich mit den bisherigen Aminosäurenlösungen nach der Rose Konzeption eine verbesserte N-Bilanzierung bei wesentlich geringerem Einfuhraufwand und entsprechend verminderter Stoffwechselbelastung." (zit. nach Schröter und Jekat 1974).

Zu dieser Studie müssen einige kritische Anmerkungen gemacht werden.Bei der Versuchsdurchführung wurden in den drei Gruppen sowohl die qualitative als auch quantitative Zusammensetzung der N-Zufuhr verändert.Daneben wurde auch die qualitative Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien in allen drei Gruppen variiert.Die einzige konstante Größe war die Gesamtkalorienzufuhr (1600 Kcal/die).Außerdem fehlen in dieser Arbeit Angaben über die Zusammensetzung der "L-Aminosäurenlösung nach dem Rose-Muster".Diese Mängel machen es unmöglich,den folgenden Schluß,den die Autoren aus dieser Untersuchung ziehen,nachzuvollziehen:"Aus unseren Ergebnissen geht hervor,daß die Konstellation der Aminosäuren in einer Infusionslösung wesentlich die Stickstoffbilanz bestimmt."

Quirin et al. (1973/74 a),die ebenfalls diese AS-Lösung Aminosteril KE 800 an Gesunden testeten,weisen auf die oben erwähnten Schwierigkeiten hin.Dementsprechend wurden sowohl die Gesamt-N-Zufuhr/Tag als auch die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien konstant gehalten.Mit dem Aminosteril KE 800 wurde u.a. eine bedarfsadaptierte Ami-

nosäurenlösung (Aminofusin L 600) verglichen.Bei einer täglichen Gesamt-N-Zufuhr von 6-7 g/Person konnte mit Hilfe der N-Bilanzmethodik kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Lösungen festgestellt werden.

In der schon erwähnten Studie von Jürgens et al. (1978) schnit das Aminosteril KE 800 hinsichtlich der N-Bilanzergebnisse deut lich schlechter ab als das Aminofusin L 600.Den Grund hierfür vermuten die Autoren in der fehlenden Zufuhr von Glutaminsäure mit dem Aminosteril KE 800 und den dadurch verursachten Homöostasestörungen im Serumaminosäuremuster.So war die Gesamtsumme der Dikarbonsäuren und ihrer Amide erniedrigt,was die Autoren auf eine unzureichende Synthese dieser Substanzen bei Infusion von Aminosteril KE 800 zurückführen.Gleichzeitig waren die Konzentrationen von Prolin,Glyzin und Alanin gegenüber der Norm erhöht.

2.2.7. Die bedarfsadaptierten,utilisationsadaptierten und KE-Aminosäurenlösungen in der parenteralen Ernährung während der postoperativen Phase

Neben den Untersuchungen an Gesunden liegen Veröffentlichungen über die parenterale Ernährung mit den 3 Aminosäurenlösungen bei Patienten unter den verschiedensten Indikationen vor.

Carstensen und Mitarbeiter (1972) untersuchten mittels N-Bilanzmethode die intravenöse Zufuhr von Aminosteril KE 800 bei 20 Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose.Verglichen wurde die obige Aminosäurenlösung mit einer "handelsüblichen Aminosäurenlösung nach Rose mit 800 Kcal und 16,4 g N/Liter".

Versuchsdurchführung

	Gruppe I (n=15)	Gruppe II (n=2)	Gruppe III (n=3)
i.v. zugeführte AS-Lösung	Aminosteril KE 800	Aminosteril KE 800	AS-Lösung nach Rose
Zufuhrmenge in ml/Tag	1000	600	1000
N-Zufuhr in g/Tag	8,2	4,92	16,4
oral zugeführte Nichtproteinkalorien	40 g Margarine und 40 g eines Oligosaccharids bzw. 150 g eines eiweißarmen Spezialbrotes pro Tag		
Gesamtkalorienzufuhr (Kcal/Tag)	1600	1600	1600

(nach Carstensen et al. 1972)

Das Ergebnis dieser Untersuchung lautet:"Die KE-Lösung leistet bei einer mittleren Zufuhr von 241 mg N/kg KG/24 h dasselbe wie eine handelsübliche Aminosäurenlösung nach dem Rose-Muster bei fast doppelt so großer Zufuhr von 451 mg/kg KG/24 h." (zit. nach Carstensen et al. 1972)

Eine weitere Studie beschäftigt sich mit der parenteralen Ernährung bei operativen Eingriffen am Zentralnervensystem (Metzel et al. 1972).

Infusionsschema nach Metzel et al. (1972)

Gruppe I	DL-Aminosäurenlösung nach Rose, 2000 ml/24 h = 33 g N/24 h = 1700 Kcal
Gruppe II	L-Aminosäurenlösung KE, 1500 ml/24 h = 16,4 g N/24 h = 1600 Kcal
Gruppe III	Aminosäurenlösung KE, 1500 ml/24 h = 12,3 g N/24 h = 1200 Kcal

Alle 3 Gruppen erhielten außerdem 500 ml 40 % Sorbit und 500 ml Plasma sowie 500-1000 ml Elektrolytlösung pro 24 h.

Es zeigt sich, daß trotz höherer Gesamt-N-Zufuhr die N-Bilanz der Gruppe II signifikant besser war als die der Gruppe I. Zwischen Gruppe III und I bestand kein signifikanter Unterschied.

Interessant sind die Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Plasmakonzentration des Methionins. Diese Aminosäure blieb im Bereich der vor der Infusionstherapie gemessenen Konzentration. Dagegen sank die Konzentration von Threonin, Lysin und Histidin ab. Tryptophan, Valin, Leuzin und Phenylalanin stiegen an.

Leider sind diese Veränderungen der Plasmaaminosäurenkonzentrationen unter der Infusion von Aminosteril KE 800 nur in Form von sehr wenig informativen Zeichnungen dokumentiert.

Anhand der Versuchsanordnungen bzw. Infusionsschemata dieser 3 oben erwähnten Arbeiten (Schröter und Jekat 1974, Metzel et al. 1972, Carstensen et al. 1972) sollen einige kritische Anmerkungen zu den Veröffentlichungen über die Anwendung von Aminosteril KE 800 gemacht werden. Weder in den eben erwähnten Studien noch in den anderen Veröffentlichungen über das Aminosteril KE 800 (z.B. Jekat 1974) wird die Zusammensetzung der "L-Aminosäurenlösung nach Rose" bzw. "DL-AS nach Rose" (Metzel et al. 1972) angegeben. Das Wort "Rose-Lösung" vermittelt nur eine Information über den Gehalt an den 8 klassischen Aminosäuren (Valin, Leuzin, Isoleuzin, Tryptophan, Methionin, Phenylalanin,

Threonin,Lysin),nicht jedoch über die Zusammensetzung der sogenannten nicht- bzw. semiessentiellen Aminosäuren.Daß diese Aminosäuren aber ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der N-Bilanzierung spielen,haben die Untersuchungen von Dolif und Jürgens gezeigt (Jürgens und Dolif 1968,1970,Dolif und Jürgens 1970,1971).

Man kann diesen Studien über die Anwendung der Aminosäurenlösung Aminosteril KE 800 nur entnehmen,daß sich mit einer solchen Lösung die postoperativen N-Verluste verringern lassen bzw. daß DL-Aminosäurenlösungen für die parenterale Ernährung Operierter weniger geeignet sind als die KE-Lösung (Metzel et al. 1972).

Peitsch et al. (1978) untersuchten an operierten Patienten das Verhalten der N-Bilanz und Serumaminosäurenkonzentrationen bei Infusion einer nach dem Kartoffel-Ei-Muster konzipierten Aminosäurenlösung (16,4 g N/24 h).Als Energielieferant diente eine Fruktose-Glukose-Xylit-Lösung (1600 Kcal/24 h).Mit diesem Ernährungsregimen konnten positive bzw. ausgeglichene N-Bilanzen erzielt werden.Lediglich beim Auftreten septischer Komplikationen kam es zu negativen N-Bilanzen,deren Ursache die Autoren in der für diese Situationen zu geringen Kalorienzufuhr sehen.Überraschend sind die Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Serumaminosäurenkonzentrationen.Diese lagen bis auf drei Ausnahmen im "Normbereich".Bei den Dikarbonsäuren Asparagin- und Glutaminsäure wurden im postoperativen Verlauf ständig erhöhte Konzentrationen beobachtet.Die Prolinkonzentrationen waren während der postoperativen Phase nur kurzfristig erhöht.Diese Ergebnisse sind insofern erstaunlich,als nach den Untersuchungen von Jürgens et al. (1978) eher eine Konzentrationsabnahme der Dikarbonsäuren zu erwarten gewesen wäre.Diese Diskrepanz könnte zum einen auf die Verschiedenheit des untersuchten Patientenguts (Peitsch et al.:Operierte;Jürgens et al.:Stoffwechselgesunde) zurückgeführt werden,zum anderen aber auch auf die unterschiedlichen "Normaminosäurenkonzentrationen".So liegen die von Peitsch et al. angegebenen Normbereiche der Dikarbonsäuren sehr viel niedriger als die

von Jürgens et al. (1978) ermittelten.Für Prolin gibt Peitsch hingegen einen sehr viel höheren Normbereich an als Jürgens. Würde man die von Jürgens mitgeteilten Prolinnormwerte zugrunde legen,wären die von Peitsch während der postoperativen Ernährung beobachteten Prolinwerte nicht nur "kurzfristig",sondern dauernd erhöht gewesen.

Zur Anwendung "utilisationsadaptierter" Aminosäurenlösungen bei Operierten liegen ebenfalls Untersuchungen vor.Dölp und Mitarbeiter (1973) berichten in einer Studie über die Anwendung von Aminoplasmal L 5 und Aminofusin L 600 ("bedarfsadaptierte" AS-Lösung) bei der parenteralen Ernährung von 12 Patienten,die sich einer abdominellen Uterusexstirpation unterzogen hatten.Das Infusionsschema kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Aminoplasmal L 5 0,6 g AS/kg KG (über 8 h) 20 % Kohlenhydratlösung	Aminofusin L 600 0,6 g AS/kg KG (über 8 h) 20 % Kohlenhydratlösung	keine Aminosäurenzufuhr,jedoch gleiche Gesamtkalorienzufuhr wie I bzw. II

(nach Dölp et al. 1973)

Bei diesen Untersuchungen,die sich vom 2.-4. postoperativen Tag erstreckten,konnten keine infusionsbedingten Verschiebungen im Spektrum der Plasmaaminosäuren zwischen den Gruppen I und II festgestellt werden.Die N-Bilanzen lagen in beiden Gruppen (I und II) im negativen Bereich.Vom 2. bis zum 4. postoperativen Tag wurden die N-Bilanzen weniger negativ,jedoch waren auch hinsichtlich der N-Bilanzen zwischen dem "utilisationsadaptierten" und "bedarfsadaptierten" Aminosäurenmustern keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.Im Vergleich zu Gruppe III,die nur Kohlenhydrate erhielt,zeigten die Gruppen I und II eine deutliche Verbesserung der N-Bilanz sowie eine Zunahme des Gesamteiweiß im Serum.

In einer anderen Studie wird eine "utilisationsadaptierte" L-Aminosäurenlösung mit dem Aminofusin L 600 bei der parenteralen Ernährung von Patienten mit Bauchoperationen verglichen (Mayer et al. 1969). Dabei zeigten die Patienten, die die utilisationsadaptierte Aminosäurenlösung erhalten hatten gegenüber den Patienten, denen das Aminofusin L 600 verabreicht worden war, trotz gleicher N-Gesamtzufuhr (160 mg/kg Körpergewicht) und gleicher Kalorienzufuhr (30 Kcal/kg), signifikant bessere N-Bilanzen.

Böhmer (1973/74) untersuchte bei Operierten den Einfluß einer parenteralen Zusatzernährung (Aminoplasmal L 10, Kohlenhydrate, Fettemulsionen) auf das Verhalten von N-Bilanz und Gesamteiweißkonzentration im Serum. Mit Hilfe dieses Infusionsregimes konnten, bis auf den 2. postoperativen Tag, positive N-Bilanzen erzielt werden. Dagegen ließ sich die Serumeiweißkonzentration, die infolge der Operation abgefallen war, nicht wesentlich bessern. Als Vergleichskollektiv dienten in dieser Studie Patienten, die sich der gleichen Operation unterzogen hatten, aber nur auf oralem Wege ernährt wurden. Infolge der postoperativen Inappetenz nahmen diese Patienten insgesamt weniger Stickstoff auf als die der erstgenannten Gruppe, während die Kalorienzufuhr in beiden Kollektiven gleich war. Bei den ausschließlich oral ernährten Patienten waren die N-Bilanzen dementsprechend negativer als bei den zusätzlich parenteral ernährten. Diese Studie zeigt somit nur, daß durch eine parenterale Zusatzernährung die N-Bilanzergebnisse während der postoperativen Phase verbessert werden können.

Aufgrund der vorliegenden Arbeiten über die parenterale Zufuhr von Aminosäurengemischen ("utilisationsadaptiert", "bedarfsadaptiert", Aminosäurenlösung nach dem "Kartoffel-Ei-Muster") bei Gesunden und Operierten/Traumatisierten ist eine Beantwortung der Frage, welche der drei genannten Aminosäurengemische für die parenterale Ernährung am besten geeignet ist, nicht möglich.

Wie bereits erwähnt, erschweren unvollständige Angaben über die Zusammensetzung der verwendeten Aminosäurengemische (Schröter

und Jekat 1974,Carstensen et al. 1972,Rittmeyer 1972,Jekat 1974) einen Vergleich der verschiedenen Versuchsergebnisse. Die Zusammensetzung der Aminosäurenlösungen hat sich im Laufe der Jahre ständig geändert,so daß die Befunde älterer Studien nur noch im begrenzten Umfang zur Beantwortung der oben gestellten Frage beitragen.So unterscheidet sich z.B. das in der Studie von Mayer et al. (1969) zum Vergleich herangezogene "bedarfsadaptierte" Aminosäurengemisch vor allem hinsichtlich der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der sogenannten semi- und nichtessentiellen Aminosäuren von den neueren "bedarsadaptierten" Aminosäurenlösungen.

Meines Erachtens liegt das Hauptproblem jedoch darin,daß verschiedene Autorengruppen unterschiedliche Beurteilungskriterien bei der Testung der infundierten Aminosäurenlösungen zugrunde legen.Die methodischen Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Verwertung infundierter Aminosäuren sind eine wesentliche Ursache dafür,daß es zwar zahlreiche Aminosäurenlösungen gibt,daß aber bis jetzt noch kein optimales Aminosäurenmuster für pathologische Zustände (Traumen,Operationen) entwickelt werden konnte.

2.2.8. Die Problematik des Zufuhrweges (oral,parenteral) hinsichtlich des Bedarfs einzelner Aminosäuren

Kann man die unter oralen Ernährungsbedingungen ermittelten Aminosäurenbedarfszahlen gleichsetzen mit dem Bedarf an Proteinbausteinen bei parenteraler Nahrungszufuhr? Zu diesem Problem gibt es zwei gegensätzliche Auffassungen."Alle experimentellen Befunde und klinischen Erfahrungen sprechen dafür,daß der Aminosäurenbedarf des Menschen unabhängig von der Route der Einverleibung ist." (zit.nach Lang und Fekl 1971).

Dagegen bestehen nach Meinung anderer Autoren (Knauff et al. 1966,Ghadimi 1975) zwischen oraler und parenteraler Ernährung so grundlegende Unterschiede,daß die unter oralen Ernährungsbedingungen ermittelten Aminosäurenbedarfszahlen nicht gleichzusetzen sind mit den Bedarfszahlen bei parenteraler Ernährung.

Bei der oralen Nahrungszufuhr gelangen die Proteine über Mund,

Ösophagus und Magen in den Darmtrakt.Dort werden sie durch die verschiedenen Enzyme aufgespalten und in Form von Aminosäuren bzw. Peptiden resorbiert.Die Resorption von L-Aminosäuren erfolgt durch aktiven Transport,wohingegen die D-Isomeren frei diffundieren.Außerdem gibt es für die unterschiedlichen Aminosäuren verschiedene Transportmechanismen.Im Magen-Darmtrakt findet eine Mischung der oral aufgenommenen Proteine mit den Proteinen statt,die als Enzyme,abgeschilferte Schleimhautepithelien und Plasmaproteine in den Magen-Darmtrakt gelangen.Bei einer normalen oralen Ernährung mit einer Proteintageszufuhr von 40-50 g erfolgt im Darmtrakt eine Vermischung mit der 4-5 fachen Menge endogenen Proteins.Durch diesen Mechanismus trägt der Darm z.T. zur Aufrechterhaltung des Plasmaaminosäurenmusters bei.Die Mukosazellen der Darmschleimhaut scheinen beim Asparagin- und Glutaminsäurenstoffwechsel eine große Rolle zu spielen.Elwyn (1970) berichtet,daß bei seinen Tierversuchen nach oraler Proteinzufuhr nur ganz geringe Mengen Asparagin- und Glutaminsäure im Portalblut erschienen,hingegen sehr hohe Mengen Alanin und Ammoniak.

Neben dem Magen-Darmtrakt ist die Leber das zweite wichtige Regulationsorgan,das bei der parenteralen Aminosäurenzufuhr umgangen wird.Dieses Organ erfüllt eine Art "Pufferfunktion" (Elwyn 1970) bei der oralen Proteinzufuhr und sorgt dadurch für ein optimales Aminosäurenangebot an die übrigen Organe des Körpers.Lang und Fekl (1971) wenden allerdings ein,daß diese Regulationsmechanismen nur kurzfristig wirken und daß die bei längerer oraler Zufuhr eines unzureichenden Aminosäurenpatterns entstehenden Folgen für den Proteinhaushalt hierdurch nicht abgewendet werden können.

Elwyn (1970) studierte an Hunden während der postprandialen Phase die Aminosäurenabgabe durch den Darmtrakt sowie die Aminosäurenaufnahme und -abgabe der Leber.Bemerkenswert war die sehr geringe Aufnahme der verzweigtkettigen Aminosäuren durch die Leber,ein Zeichen dafür,daß nur ein kleiner Anteil dieser Aminosäuren in der Leber umgesetzt wird.Die mit dem Blut in die Leber transportierten Aminosäuren können entweder zur Pro-

teinbiosynthese herangezogen oder zu Harnstoff und CO_2 abgebaut werden.Elwyn (1970) konnte zeigen,daß während der ersten 12 h nach der Nahrungsaufnahme der untersuchten Tiere rund 57 % des resorbierten Aminostickstoffs in Harnstoff umgewandelt worden war,6 % die Leber in Form von Plasmaproteinen verlassen und nur 23 % den großen Kreislauf in Form von freien Aminosäuren erreicht hatten.Die restlichen 14 % des resorbiertenAminostickstoffs verblieben in der Leber.

Ähnliche Versuche wurden von Bark (1976) an Hunden durchgeführt.Dabei sollte der Einfluß unterschiedlicher Zufuhrwege (oral,Infusion in die Pfortader bzw. in eine periphere Vene) einer Aminosäurenlösung auf das Verhalten des Aminosäurenpatterns in unterschiedlichen Kreislaufabschnitten ermittelt werden.Bei oraler Zufuhr waren die in der Pfortader gemessenen Aminosäurenkonzentrationen höher als die in der Vena hepatica gemessenen.Dies deutet darauf hin,daß oral zugeführte Aminosäuren zu einem großen Teil in der Leber metabolisiert werden. Bei der Zufuhr von Aminosäuren auf intraportalem bzw. peripher-venösem Weg kam es zu einem Anstieg der meisten untersuchten Aminosäuren,so auch von Asparagin- und Glutaminsäure.Bei der oralen Zufuhr dieser Aminosäurenlösung war jedoch nur eine minimale Zunahme der Asparagin- und Glutaminsäurekonzentration zu verzeichnen,was entweder auf eine Metabolisierung dieser beiden Aminosäuren im Darm oder eine schlechte Resorption zurückschließen läßt.

Die Gruppe um Munro (Fleck et al. 1965,Munro 1972) studierte die Wirkung oral zugeführter Aminosäuren auf das Verhältnis von Polysomen zu freien Ribosomen in den Leberzellen von Ratten.Die Tiere,die ein tryptophanfreies,aber sonst vollständiges Aminosäurengemisch erhielten,zeigten im Vergleich zu den Tieren,die das vollständige Aminosäurengemisch erhielten,eine Zunahme der Monosomen und Disomen bei gleichzeitiger Disaggregation der Polysomen.Diese Abnahme der Polysomen konnte durch Zulage von Tryptophan rückgängig gemacht werden.Diesen Studien zufolge wird das System der Proteinbiosynthese in den Leberzellen entscheidend durch Tryptophan reguliert.Weitere Studien an

Ratten zeigten,daß auch andere Aminosäuren bei unzureichender oraler Zufuhr diese Veränderungen des Ribosomenprofils der Leberzellen hervorrufen können (Pronczuk et al. 1970).

Neben diesem Mechanismus,die oral zugeführten Aminosäuren für die Proteinbiosynthese in der Leber zu benutzen,verfügt die Leber noch über andere Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Plasmahomöostase der Aminosäuren,nämlich Ab- oder Umbau von Aminosäuren.Munro (1975) berichtet,daß die Aktivität der Tryptophanoxygenase in der Rattenleber ansteigt,wenn diesen Tieren mit der Nahrung mehr Tryptophan angeboten wird,als es ihrem täglichen Bedarf entspricht.Young et al. (1971) untersuchten bei Erwachsenen unter oralen Ernährungsbedingungen die Wirkung ansteigender Tryptophanzufuhren auf die Plasmakonzentration dieser Aminosäure.Die Autoren konnten zeigen,daß bei einer täglichen Tryptophanzufuhr von weniger als 3 mg/kg Körpergewicht die Plasmakonzentration dieser Amisäure konstant blieb.Im Zufuhrbereich zwischen 3 mg und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag stieg die Plasmatryptophankonzentration linear mit der Zufuhrhöhe an. Überschritt das tägliche Tryptophanangebot in der Nahrung 5 mg/kg,so kam es zu keinem weiteren Anstieg dieser Plasmaaminosäure,sondern der Tryptophanspiegel wurde auf einem erhöhten, aber konstanten Level gehalten.Diese letzte Erscheinung führen die Untersucher auf die Aktivierung der Tryptophanoxygenase der Leber zurück.

Zigmond et al. (1969) bestimmten die Tyrosintransaminaseaktivität der Rattenleber unter verschiedenen Ernährungsbedingungen.Die Autoren stellten fest,daß der tägliche Rhythmus im Anstieg der Aktivität dieses Enzyms von der Proteinzufuhr abhängt. Erst nach der Eiweißzufuhr stieg die Tyrosintransaminaseaktivität an.Dadurch,daß dieser Aktivitätsanstieg zu einer Zeit erfolgte,als die Proteinzufuhr maximal war,kam es zu einer Aufrechterhaltung des Tyrosinspiegels im Blut.

Müller-Wecker und Kofranyi (1973) ermittelten mit Hilfe der N-Bilanzmethode die biologische Wertigkeit verschiedener L-Aminosäurengemische unter oralen bzw. parenteralen Zufuhrbedingungen.Dabei stellte sich heraus,daß bei allen getesteten

Aminosäurenlösungen die biologische Wertigkeit unter parenteraler Zufuhr geringer war als bei oraler Verabreichung (siehe Tabelle).

Biologische Wertigkeit der infundierten Lösungen

	parenteral	oral
Aminofusin L 600	71 (64-79)	99
Aminoplasmal L 5	86 (81-91)	105
Nutrifundin	84 (77-90)	-
Testlösung 5/5	87 (81-93)	119
Testlösung 5/5 a	73 (63-87)	143

(Müller-Wecker und Kofranyi 1973)

Das zweite wichtige Ergebnis dieser Untersuchung war,daß keine Proportionalität zwischen der Wertigkeit bei oraler und parenteraler Zufuhr besteht.Weiterhin machte diese Untersuchung deutlich,daß,im Gegensatz zu oralen Ernährungsbedingungen,bei der parenteralen Zufuhr von Aminosäuren die sogenannten nichtessentiellen Aminosäuren eine entscheidende Rolle spielen.Als Ursache hierfür wird die Umgehung der Leber bei der parenteralen Ernährung diskutiert.

Diese Befunde wurden in einer neueren Veröffentlichung angezweifelt (Semler und Jekat 1976).In einem Bilanzversuch an 3 gesunden Probanden wurden ebenfalls orale und parenterale Zufuhr von Protein bzw. L-Aminosäuren verglichen.Dabei wurde zunächst unter oralen Ernährungsbedingungen der Bedarf von Volleiprotein zum Ausgleich der N-Bilanz ermittelt.Anschließend wurde eine L-Aminosäurenlösung (Aminosteril KE) infundiert.Die Höhe der oral zugeführten Nichtproteinkalorien war in beiden Versuchsabschnitten gleich.Die Ergebnisse zeigten,daß die biologische Wertigkeit der parenteral verabreichten,nach dem Kartoffel-Ei-Muster zusammengestellten Aminosäurenlösung durchweg höher lag als die des oral verabreichten Volleiproteins (biologische Wertigkeit = 100) (siehe Tabelle).Die Autoren sehen

hierin eine Bestätigung für die Hypothese,daß man mittels des Aminosäurenmusters von Proteinen,welche unter oralen Bedingungen eine hohe biologische Wertigkeit besitzen,auch biologisch hochwertige Aminosäureninfusionslösungen zusammenstellen kann.

Experimentelle Ergebnisse von langfristigen Stoffwechselbilanzversuchen (modifiziert nach Semler und Jekat 1976)

Proband	Umsatz g N 6,25/kg KG/Tag	getesteter spezifischer Stickstoffträger	biologische Wertigkeit
Br.	0,501	i.v. AS	128,8
	0,645	oral V.E.	100
J.A.	0,428	i.v. AS	137,5
	0,588	oral V.E.	100
Wo.	0,421	i.v. AS	127,9
	0,538	oral V.E.	100

oral V.E. = orale Vollei-Eiweißzufuhr
i.v. AS = Aminosäureninfusion (Aminosteril KE)

Bei der Nachprüfung dieser Ergebnisse stellte Malchow (1976) fest,daß bei der parenteralen Zufuhr von Aminosteril KE keineswegs ausgeglichene Bilanzen erzielt wurden,sondern 21,35 % der zugeführten Stickstoffmenge ausgeschieden wurden.Hingegen sei bei der oralen Ernährung mehr Volleiprotein verabreicht worden, als zum N-Bilanzausgleich notwendig gewesen sei.Malchow berechnete aus den von Semler und Jekat (1976) angegebenen Werten für die Aminosäurenlösung einen Wert von 83,4 % der biologischen Wertigkeit von Vollei.

Die Frage,ob der Aminosäurenbedarf unter oralen und parenteralen Ernährungsbedingungen gleich ist,bleibt somit weiterhin umstritten.

Die Diskussion,ob bei oraler Nahrungszufuhr derselbe Bedarf an Aminosäuren besteht wie bei der parenteralen Ernährung ist zwar interessant,für die praktische Anwendung der parenteralen Ernährung aber von untergeordneter Bedeutung.Diese Form der Nahrungszufuhr ist indiziert bei Patienten,die nicht essen können oder dürfen.Bei einem überwiegenden Teil dieser Patienten haben wiederum Operationen oder Traumen zu einer Verhinderung der oralen Nahrungsaufnahme geführt.Geht man jetzt von der von vielen Autoren vertretenen Meinung aus,daß der bei gesunden ermittelte Aminosäurenbedarf nicht unbedingt dem Aminosäurenbedarf bei posttraumatischen Zuständen entsprechen muß (Munro 1972,Jürgens und Dolif 1973/74,Dölp et al. 1978 b,Quirin et al. 1973/74 a,b),wird man nicht umhinkommen,den Aminosäurenbedarf unter parenteralen Ernährungsbedingungen zu ermitteln.

Nur für eine ganz geringe Zahl von Patienten,die vollständig parenteral ernährt werden müssen,ist die obige Fragestellung,ob die unter oralen Ernährungsbedingungen bei Gesunden ermittelten Aminosäurenbedarfszahlen gleich denjenigen bei parenteraler Ernährung sind,von Bedeutung.Zu dieser Gruppe gehören Patienten,die zwar stoffwechselgesund sind,bei denen aber infolge ausgedehnter Darmresektion keine ausreichende Resorptionsfläche für eine orale Ernährung zur Verfügung steht (Bordos und Cameron 1975,Jarnum 1973,Jeejeebhoy et al. 1976 b).

2.2.9. Die parenterale Aminosäurenzufuhr beim akuten Nierenversagen

Eine weitere Situation,in der sich eine parenterale Aminosäurenzufuhr bewährt hat,ist das akute Nierenversagen (Abel et al. 1972,1973,1974,Baeck et al. 1975,Sofio und Nicora 1976,Lee und Jackson 1978).In rund 80 % der Fälle handelt es sich um zirkulatorisch ausgelöste Formen (Schocknieren).Solche Zustände werden am häufigsten nach Traumen bzw. Operationen beobachtet.Bei der Ätiologie spielen Blut-,Plasma- bzw. Flüssigkeits- und Elektrolytverluste eine Rolle,Faktoren,die zur Auslösung eines hypovolämischen Schocks führen.Die Folgen und Komplikationen des akuten Nierenversagens (ANV) sind:

1. Hyperkaliämie,metabolische Azidose,Überwässerung
2. Urämische Intoxikation,Anstieg harnpflichtiger Substanzen
3. Frühkomplikationen:Elektrolytstörungen - evtl. Kammerflimmern - evtl. Tod
4. Spätkomplikationen:Infektionen nach 2-3 Wochen - evtl. Tod

(nach E.Buchborn,Akutes Nierenversagen.In:W.Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie,Stuttgart 1973)

Nach Gofferje (1973/74) ist das Ziel der parenteralen Ernährung beim akuten Nierenversagen:"...durch Hemmung des Katabolismus einer Anhäufung harnpflichtiger Metaboliten des Eiweißstoffwechsels und einem Anstieg des Serumkaliums entgegenzuwirken und gleichzeitig den Abbau funktioneller Proteine mit kurzer Halbwertszeit hintanzuhalten."

In einer Studie an 53 Erwachsenen mit akutem Nierenversagen (Abel et al. 1973),hauptsächlich infolge renaler Ischämie nach Operationen am Magen-Darm-Trakt,Herzen bzw. peripheren Gefässen,wurden zwei Infusionsregimen hinsichtlich der Beeinflussung der Mortalität und der Wiederherstellung der Nierenfunktion verglichen.Die 1. Gruppe (28 Patienten) erhielt 8 L-Aminosäuren und Glukose;die 2. Gruppe (25 Patienten) erhielt die gleiche Kalorienzufuhr,allerdings nur in Form von Glukose.Aus der 1. Gruppe überlebten von 28 Patienten 21,in der 2. Gruppe von 25 nur 11.Beim Vergleich der Mortalität der Patienten,die dialysiert werden mußten,bei denen also eine schwere Form des Nierenversagens vorlag,wird der Therapieerfolg noch deutlicher. Aus der 1. Gruppe überlebten 11 von 17 Patienten,aus der Gruppe 2 nur 2 von 11.Hinsichtlich der Wiederherstellung der Nierenfunktion schnitt die Gruppe 1 ebenfalls besser ab.Die Serumkreatininkonzentration sank bei dieser Gruppe bereits nach dem 3. Tag,während die bei Gruppe 2 bis zum 7. Tag anstieg und erst dann abfiel.

Die Erklärung für die signifikant niedrigere Mortalität der Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2 umfaßt folgende Punkte (Abel

et al. 1973,Abel 1976):

1. Die Elektrolytveränderungen,die als Frühkomplikation des akuten Nierenversagens zum Tode führen,werden durch die kombinierte Zufuhr von 8 essentiellen L-Aminosäuren und Glukose vermindert.
2. Diese Infusionstherapie führt infolge einer adäquaten Kalorien- und Proteinbausteinzufuhr zu einer schnelleren Regeneration der geschädigten Tubuluszellen,damit zu einer schnelleren Aufnahme der normalen Nierenfunktion.
3. Durch die Verkürzung der Dauer des akuten Nierenversagens konnten die Spätkomplikationen,die im Verlauf dieses Krankheitsbildes auftreten,wie Pneumonie,gastrointestinale Blutungen und Sepsis,verhindert werden.

Über ähnlich gute Erfolge berichten Baeck et al. (1975).Bei 199 Patienten mit akutem Nierenversagen zeigten die Patienten, die Glukose und Aminosäuren (Fibrinhydrolysat) erhielten,eine niedrigere Mortalität:46 % gegenüber 70 % bei alleiniger intravenöser Zufuhr von Glukose.Auch hinsichtlich der Infektionsgefährdung konnten die Befunde von Abel bestätigt werden.Hyperkaliämie trat bei der Gruppe,die Aminosäuren und Glukose erhielt, weniger häufig auf.Darüber hinaus benötigten die meisten Patienten dieser Gruppe zusätzlich Kaliumgaben,was die Untersucher als Zeichen eines Proteinanabolismus deuten,da infolge der Proteinbiosynthese Kalium in die Zellen inkorporiert wird.Hinsichtlich des Serumharnstoffes konnten die Befunde Abels nicht bestätigt werden.Baeck führt dies auf das infundierte Fibrinhydrolysat zurück,das neben den Peptiden,NH_3 und nichtessentielle N-Quellen enthält.Durch Zufuhr unspezifischer N-Quellen wird eine Reutilisation von Harnstoff-N als unspezifischem N-Donator für die Aminosäure- und damit Proteinbiosynthese überflüssig,so daß der Harnstoff-N-Spiegel erhöht bleiben muß.Baeck betont ausdrücklich,daß ein Fibrinhydrolysat nicht optimal für die parenterale Ernährung des Patienten mit akutem Nierenversagen ist.

Sofio und Nicora (1976) erzielten bei Patienten mit ANV durch Zufuhr von essentiellen Aminosäuren (Fre Amin E) und Glukose (1500 Kcal/Tag) eine Senkung des Harnstoffspiegels und eine

Normalisierung der Elektrolytkonzentration im Serum.Die Verminderung des Serumharnstoffspiegels wird auf eine Reutilisation des Harnstoff-Stickstoffs zur Proteinbiosynthese und eine Senkung des Proteinkatabolie zurückgeführt.Allerdings konnten die Autoren nur eine geringe Verbesserung der Nierenfunktion und keine Änderung der hohen Mortalitätsrate (60 %) feststellen.

Wie sollte eine optimale Aminosäurenlösung zur Ernährungstherapie des akuten Nierenversagens aussehen? Sie sollte zunächst die acht klassischen essentiellen L-Aminosäuren enthalten.

In der frühen Phase des akuten Nierenversagens ist nach Ansicht von Abel et al. (1974,1976) eine getrennte Zufuhr von Histidin neben den 8 essentiellen Aminosäuren überflüssig,da während dieser Periode die Histidinplasmaspiegel im Bereich der Norm liegen.

Im Gegensatz dazu empfehlen Bergström et al. (1974) und Kult (1976) eine Zufuhr von Histidin.Da das akute Nierenversagen eine Krankheit ist,die fakultativ zu Urämie führt,ist anzunehmen,daß in diesen Zuständen dasselbe gilt wie für die chronische Urämie.Dementsprechend schließt Abel (1976) nicht aus,daß bei einer länger dauernden parenteralen Ernährung von Patienten mit akutem Nierenversagen eine Zufuhr von Histidin notwendig werden könnte.

Zusammensetzung einiger Aminosäurenlösungen bei akutem Nierenversagen

	Bergström et al. 1974	Abel et al. 1973
Angabe in	g/400 ml Lösung	g/750 ml Lösung
L-Phenylalanin	3,3	2,2
L-Isoleuzin	2,1	1,4
L-Leuzin	3,3	2,2
L-Lysin	2,4	2,0
L-Methionin	2,4	2,2
L-Threonin	3,3	1,0
L-Tryptophan	1,5	0,5
L-Valin	0,75	1,6
L-Histidin	2,4	-

Der Zeitpunkt und die Höhe der Zufuhr nichtessentieller Aminosäuren ist nach Bergström et al. (1974) abhängig von der Höhe der Harnstoffkonzentration im Serum. Wenn der Serumharnstoff infolge Dialysebehandlung unter 40 mg/100 ml gesunken ist, wird seiner Ansicht nach eine Zufuhr nichtessentieller Aminosäuren notwendig, da dann die Versorgung des Organismus mit unspezifischem Stickstoff unzureichend ist.

Die Verwendung von Harnstoff-N für die Proteinbiosynthese von Muskel- und Plasmaproteinen konnten Ahlberg und Mitarbeiter (1975) durch Untersuchungen mit ^{15}N markiertem Harnstoff nachweisen. Dabei konnten sie außerdem zeigen, daß durch die Zufuhr von essentiellen L-Aminosäuren die Verwendung N-haltiger Metabolite für die Proteinbiosynthese stimuliert wird.

Die Frage, ob und in welcher Höhe beim ANV zusätzlich zu den essentiellen auch nichtessentielle Aminosäuren infundiert werden sollen, kann zur Zeit nicht eindeutig beantwortet werden. Auf der einen Seite ist man bemüht, durch ein möglichst niedriges N-Angebot in Form von essentiellen Aminosäuren den Anstieg der harnpflichtigen, N-haltigen Stoffwechselprodukte im Blut möglichst gering zu halten. Auf der anderen Seite reicht die alleinige Verabreichung von essentiellen Aminosäuren oft nicht aus, um bei traumatisierten Patienten mit ANV ausgeglichene N-Bilanzen zu erzielen. Bei ständig negativen N-Bilanzen besteht jedoch die Gefahr der Proteinverarmung des Organismus, deren Folgen, wie z.B. verminderte Infektabwehr und Immunkompetenz (Bistrian et al. 1975, Carpentier et al. 1976), den Verlauf des ANV weiter verschlechtern können.

Es gibt nur wenige Studien, die die Zufuhr von essentiellen bzw. essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren beim ANV vergleichen (Blumenkrantz et al. 1978, Blackburn et al. 1978). Zudem handelt es sich bei den untersuchten Patienten um ein sehr heterogenes Krankengut mit unterschiedlich schweren Grundkrankheiten, so daß ein Vergleich schwierig ist.

Blumenkrantz et al. (1978) studierten bei Patienten mit ANV den Einfluß differenter Infusionsregimen auf den Proteinstoffwechsel. Diese Regimen waren isokalorisch und bestanden aus Glukose, Glukose und 21 g essentiellen Aminosäuren bzw. aus Glukose

und 21,2 g essentiellen plus 20,9 g nichtessentiellen Aminosäuren.Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Serumharnstoffspiegel und dem Quotienten aus Serumharnstoff/Serumkreatinin festgestellt werden.Bei allen Patienten waren die N-Bilanzen negativ.Interessant waren die Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Quotienten einiger Plasmaaminosäurenkonzentrationen.Die Quotienten essentielle AS/nichtessentielle AS bzw. Valin/Glyzin waren am höchsten bei Zufuhr von essentiellen AS plus Glukose.Gleichzeitig war in dieser Gruppe der Phenylalanin/Tyrosin Quotient am niedrigsten (kleiner 1).Der hohe Quotient essentielle AS/nichtessentielle AS war im wesentlichen auf eine Erniedrigung der Gesamtkonzentration der nichtessentiellen AS zurückzuführen.Dies deuten die Autoren als Zeichen eines Mangels an nichtessentiellen AS.Infolge der schweren Grundkrankheiten,die zum ANV geführt hatten,überlebte keiner der 6 untersuchten Patienten.

Blackburn et al. (1978) verglichen 3 verschiedene Ernährungsregimen bei ANV.Eine Gruppe bekam nur essentielle,die andere essentielle und nichtessentielle AS.Beiden Gruppen wurden gleiche Mengen Nichtproteinkalorien in Form von 37 % Glukose zugeführt.Eine 3. Gruppe erhielt neben den essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren ein höheres Nichtproteinkalorienangebot.Bei Patienten mit einem milderen Verlauf des ANV (weniger schwere Grundkrankheit) wurden sowohl bei alleiniger Zufuhr von essentiellen AS als auch bei kombinierter Zufuhr von essentiellen und nichtessentiellen AS ein Abfall der Harnstoff-N-Spiegel im Blut beobachtet.Zwar war die Produktionsrate von Harnstoff und der Harnstoffblutspiegel bei alleiniger Verabreichung von essentiellen AS geringer als bei Infusion von essentiellen+ nichtessentiellen AS,doch waren diese Unterschiede nicht signifikant.Durch die Erhöhung des Nichtproteinkalorienangebots in der 3. Gruppe konnte unter Zufuhr von essentiellen+nichtessentiellen AS der Harnstoff-N-Spiegel signifikant gesenkt werden.Gleichzeitig wurden infolge der Erhöhung der Gesamt-N-Zufuhr durch die zusätzliche Verabreichung von nichtessentiellen AS die N-Bilanzen verbessert.

Für ein zusätzliches Angebot von nichtessentiellen AS beim

ANV spricht nach Ansicht Blackburns,daß hierdurch der Pool an nichtessentiellen AS erhöht und dem Organismus eine unnötige de novo Synthese dieser AS bzw. Transaminierungen erspart werden.Diese Auffüllung des Pools an nichtessentiellen AS könnte mit ein Grund dafür sein,daß die N-Bilanzen bei gleichzeitiger Zufuhr von essentiellen und nichtessentiellen AS verbessert wurden.Diese positiven N-Bilanzen rechtfertigen nach Meinung Blackburns den stärkeren Anstieg der Harnstoffspiegel im Blut, zumal diese durch häufigere Hämo- bzw. Peritonealdialyse normalisiert werden können.

Lee und Jackson (1978) empfehlen beim ANV eine kombinierte Zufuhr von essentiellen und nichtessentiellen AS.Dabei sollte der Anteil der essentiellen AS 50 % des Gesamt-N-Gehaltes der Infusionslösung betragen.Die Autoren machen geltend,daß die Reutilisation von Harnstoff-N bei Patienten mit ANV nur gering sei, so daß eine Verabreichung von nichtessentiellen AS für eine optimale Proteinbiosynthese unbedingt erforderlich ist.

Wie oben angedeutet,wird die Frage der Essentialität des Histidins bei akutem Nierenversagen in der Literatur nicht eindeutig beantwortet.

Bei schwerer Niereninsuffienz gilt Histidin als essentiell. Urämischen Patienten wurde oral bzw. parenteral ^{15}N markierter Harnstoff zugeführt.Anschließend wurden die Aminosäuren der hydrolysierten Plasma- und Muskelproteine auf den Gehalt an ^{15}N untersucht,wobei sich herausstellte,daß sich in allen Aminosäuren mit Ausnahme von Threonin,Lysin und Histidin radioaktiv markiertes ^{15}N befand.Diese Ergebnisse wichen von den Befunden ab, die unter gleichen Bedingungen mit posttraumatischer Katabolie gemacht wurden.Sowohl bei den gesunden als auch bei den traumatisierten Patienten konnte ^{15}N im Histidin der Muskel- bzw. Plasmaproteine nachgewiesen werden.Als Ursache der Essentialität der Aminosäure Histidin bei Urämie wird eine Synthesestörung dieser Aminosäure diskutiert (Fürst 1972,Fürst et al.1972).

Diese Theorie wird durch Untersuchungen von Zimmermann et al. (1976) indirekt bestätigt.Die Bestimmung der Abbauprodukte des Histidins zeigte,daß bei Urämie eine Zunahme des Histidinabbaus als Ursache für die Essentialität dieser Aminosäure un-

wahrscheinlich ist.Kult et al. (1974) konnten anhand der Verbesserung des Serumtransferrins und des gestörten Komplementsystems bei Urämiepatienten durch orale L-Histidinzufuhr einen weiteren Hinweis dafür liefern,daß Histidin bei urämischen Zuständen essentiell ist.

Nach Ansicht von Swenseid und Kopple (1975) ist Histidin sowohl bei normalen als auch urämischen Patienten essentiell,da histidinfreie Diäten zu einer Störung der Erythropoese,zu einem Abfall der Plasmahistidinkonzentration und zu einer Verminderung der intramuskulären Histidinkonzentrationen führen.

Möglicherweise ist auch Tyrosin beim Nierenversagen essentiell. Blumenkrantz et al. (1978) fanden bei Patienten mit akutem Nierenversagen,denen im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung Aminosäurenlösungen mit fehlendem bzw. geringem Tyrosingehalt infundiert wurden,einen erniedrigten Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten.Bei urämischen Patienten scheint die Hydroxylierung von Phenylalanin gestört zu sein (Jones et al. 1978).

Neue Aspekte für die Therapie des akuten und chronischen Nierenversagens ergeben sich eventuell aus der Zufuhr von Keto- bzw. Hydroxy-Analoga der essentiellen Aminosäuren.Allerdings befinden sich diese Versuche noch in den Anfangsstadien (Übersicht bei: Walser 1976,Walser et al.1976,Rippich et al. 1977). So konnte gezeigt werden,daß Infusionen von Alpha-Ketoanaloga der verzweigtkettigen Aminosäuren bei Fastenden einen N-sparenden Effekt besitzen,der auch dann noch nachweisbar ist,wenn diese Substanzen metabolisiert worden sind (Sapir und Walser 1977). Der genaue Mechanismus der Stickstoffkonservierung bei Verabreichung von stickstofffreien Analoga essentieller Aminosäuren bei Fastenden bzw. Urämikern (Walser et al. 1977) ist noch ungeklärt.Die metabolische Wirkung essentieller Aminosäurenanaloga kann jedenfalls nicht einfach durch ihre Umwandlung in die essentiellen Aminosäuren erklärt werden (Walser et al. 1977).

Bauerdick und Mitarbeiter (1978) erzielten bei Patienten mit chronischem Nierenversagen durch zusätzliche Verabreichung von essentiellen Aminosäuren bzw. ihren Alpha-Ketosäureanalogen zu der üblichen proteinarmen Diät eine Verbesserung des Protein-

stoffwechsels.Dies manifestierte sich in einer Normalisierung der Plasmaspiegel der essentiellen Aminosäuren,einer Konzentrationszunahme von Transferrin und C_3-Komplement,sowie einer Reduktion der Plasmaharnstoffkonzentration.Gleichzeitig wurde die N-Bilanz positiv.Der Vorteil einer Zufuhr von Alpha-Ketosäureanalogen der essentiellen Aminosäuren liegt darin,daß bei gleichzeitiger Verbesserung des Eiweißstoffwechsels die N-Zufuhr reduziert werden kann.Im Gegensatz zu den Alpha-Ketosäureanalogen der essentiellen Aminosäuren scheinen die Alpha-Hydroxyanalogen für eine solche Therapie weniger geeignet zu sein.Zwar erhöhten sich hierbei die Plasmakonzentrationen von Methionin und Histidin,doch fielen Threonin,Valin und Lysin im Plasma ab.Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen,daß bei Urämikern die Oxidation und Transaminierung bestimmter Alpha-Hydroxyanaloga der essentiellen Aminosäuren unzureichend erfolgt.

2.3. Die Suche nach dem geeigneten Kalorienträger in Kombination mit den Aminosäurengemischen

2.3.1. Die Kohlenhydratzufuhr im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung

Als Energielieferanten dienen bei der parenteralen Ernährung neben den Fetten die Kohlenhydrate.Letztere kann man einteilen in die Glukose und die sogenannten "Glukoseersatzzucker" bzw. "Nichtglukosekohlenhydrate" (NGK) Fruktose,Xylit,Sorbit.Zunächst sollen einige ernährungsphysiologische und biochemische Gesichtspunkte dieser Kohlenhydrate behandelt werden.

2.3.1.1. Stoffwechsel von Glukose,Fruktose,Sorbit und Xylit

Die Bedeutung der Glukose liegt darin,daß alle Zellen des menschlichen Körpers Glukose zur Energiegewinnung heranziehen können.Einige Organe,wie Zentralnervensystem,Nierenmark und Erythrozyten,decken unter physiologischen Bedingungen ihren Energiebedarf fast ausschließlich aus der Verstoffwechslung der Glukose,während die übrigen Organe auch andere Energiequel-

len heranziehen können.Die Erythrozyten beziehen ihre Energie in ausgereiftem Zustand nur noch aus der anaeroben Glykolyse und dem Pentosephosphatshunt.Substrat dieser Stoffwechselwege ist die Glukose,in ganz geringen Mengen auch noch Fruktose.

Das Zentralnervensystem ist das zweite Organ,das seinen Energiebedarf fast ausschließlich durch Verbrennung von Glukose zu Wasser und Kohlendioxyd deckt.Der tägliche Glukosebedarf des Gehirns wird mit 120-140 g angegeben (Bässler 1972).Nach längeren Hungerperioden (5-6 Wochen) kann das Gehirn jedoch auch einen Teil seines Energiebedarfs aus der Verwertung von Ketokörpern beziehen (Owen et al. 1967).

Neueren Untersuchungen zufolge ist der Anteil der Energiegewinnung des Gehirns aus Ketokörpern ausschließlich abhängig vom Ketokörperspiegel im Blut (Gottstein et al. 1971).Der Zeitraum,bis sich das Gehirn an eine solche Ketokörperverwertung adaptiert hat,ist jedoch unbekannt.

Wird die Nahrungszufuhr gestoppt,kommt es zu einem Abbau des in der Leber vorhandenen Glykogens zu Glukose-6-Phosphat.Nach Umwandlung dieses Glukose-6-Phosphates durch die nur in der Leber vorhandene Glukose-6-Phospat-Phosphatase in Glukose,wird diese mit dem Blut zu den peripheren Organen transportiert.Da allerdings der Glykogenvorrat der Leber nur gering ist,reicht er nur für ungefähr 18 h zur Versorgung des Organismus mit Glukose.Nach Erschöpfung des Glukosevorrates kommt es zu einer Glukoneogenese aus Laktat,Pyruvat,aus dem durch die Lipolyse freigesetzten Glyzerin und den glukoplastischen Aminosäuren.Dieser letzte Mechanismus ist gekennzeichnet durch seine geringe Ökonomie:die Proteine sind nur zum Teil aus glukoplastischen Aminosäuren aufgebaut,so daß zur Synthese von 57 g Glukose 100 g Protein abgebaut werden müssen.Das bedeutet einen Abbau von mehr als 200 g Protein,um den täglichen Bedarf der Erythrozyten und des Gehirns an Glukose zu decken (Bässler 1972).Zwar nimmt mit länger andauernder Hungerperiode der Proteinkatabolismus ab (Felig et al. 1969,Cahill 1970),da es zu einer Umstellung des Organismus auf eine Energiegewinnung aus freien Fettsäuren und Ketokörpern kommt,wobei auch das Gehirn seinen Energiebedarf z.T. aus Ketokörpern gewinnt,doch sind die Proteinverluste auf

jeden Fall unerwünscht,zumal bei akut einsetzendem Hunger vor allem die Proteine des Magen-Darmtraktes und der Leber von der Katabolie betroffen werden (Waterlow und Stephen 1966).Außer den Verfechtern der "protein-sparing therapy" vertreten die meisten Autoren die Auffassung,daß man den obligaten Glukosebedarf des menschlichen Körpers bei der totalen parenteralen Ernährung mit entsprechend hohen Glukosegaben decken müsse.

Daneben sind die Glukose und ihre Stoffwechselprodukte an der Synthese zahlreicher Verbindungen beteiligt,z.B. als Baustein der Glykolipide,der Glykoproteine,als Lieferant der UDP-Glukuronsäure,welche eine wichtige Entgiftungsfunktion in der Leber ausübt.Aus Glukose entstehen Ribose und Desoxyribose,Bestandteile der Nukleinsäuren.All diese Gründe sprechen dafür,Glukose in der totalen parenteralen Ernährung einzusetzen.In den USA wird dies bei der sogenannten "Hyperalimentation" durchgeführt.Bei dieser Ernährungsweise werden neben den Proteinbausteinen als Energielieferanten nur hochprozentige Glukoselösungen über einen zentralen Venenkatheter zugeführt (Dudrick et al. 1972,1976,Kinney 1974,Caldwell et al. 1977).

Abgesehen von den weiter unten abzuhandelnden Mangelzuständen an essentiellen Fettsäuren,die sich bei einem solchen Infusionsregimen ergeben können,bestehen bei den meisten Patienten,für die eine totale parenterale Ernährung in Frage kommt (Operierte,Traumatisierte etc.),infolge des Traumas Glukoseverwertungsstörungen.

Daher suchte man nach "insulinunabhängig" verwertbaren Kohlenhydraten für die parenterale Ernährung.Als solche kommen in Frage die Fruktose und die Polyalkohole Sorbit und Xylit.

Fruktosestoffwechsel

Die Verstoffwechslung von Fruktose findet zu ungefähr 85 % in der Leber statt (Förster 1972).Dabei erfolgt dieser Fruktosemetabolismus insulinunabhängig.

Fruktose wird durch die Fruktokinase in Fruktose-1-Phosphat überführt.Durch eine Adolase wird Fruktose-1-Phosphat in Glyzerinaldehyd und Dihydroxyazetonphosphat gespalten,wobei letz-

teres nach Umwandlung in Glyzerinaldehyd-3-Phosphat durch Triosephosphatisomerase in die Glykolyse bzw. Glukoneogenese eingeschleust wird.Auch der Glyzerinaldehyd kann in die Glykolyse eingeschleust werden,wobei verschiedene Wege möglich sind.Mit Hilfe radioaktiv markierter ^{14}C-Fruktose konnte eine Umwandlung in Glukose nachgewiesen werden.Atwell et al. (1971) konnten zeigen,daß nach einer Fruktoseinfusion im Durchschnitt 30 % dieser infundierten Fruktose als Glukose im arteriellen Blut auftrat.Die Studien von Keller und Froesch (1972) zeigten,daß bei ihren Probanden 3 h nach intravenöser Verabreichung von ^{14}C-Fruktose 60-75 % in Form von Glukose,Laktat und Pyruvat im Blut erschienen.Versuche mit perfundierten Rattenlebern ergaben,daß innerhalb von 3 h 40-55 % der zugeführten Fruktose in Glukose umgewandelt wurden.Das zweite wesentliche Produkt dieses Fruktosemetabolismus war das Laktat,in das ungefähr 10-15 % der zugeführten Fruktose umgewandelt wurden (Förster 1972,1973).

In der Leber wird,wie schon erwähnt,Fruktose durch die Fruktokinase in Fruktose-1-Phosphat überführt.Dieses Enzym besitzt eine sehr viel höhere Aktivität als die den Glukosestoffwechsel einleitenden Enzyme Glukokinase und Hexokinase zusammen,so daß die Elimination von Fruktose aus der Blutbahn sehr viel schneller erfolgt als die von Glukose.

Außer in der Leber wird Fruktose in den peripheren Organen umgesetzt,wobei die Phosphorylierung zu Fruktose-6-Phosphat durch unspezifische Hexokinase erfolgt.Da diese Hexokinasen jedoch eine sehr viel höhere Affinität zu Glukose haben,spielt der Fruktoseumsatz in den peripheren Geweben wie Muskulatur,Fettgewebe etc.,nur eine untergeordnete Rolle (Förster 1975).

Sorbit

Auch Sorbit wird hauptsächlich in der Leber umgesetzt,wobei Sorbit durch die zytoplasmatische Iditdehydrogenase zu Fruktose oxydiert wird.Die Fruktose durchläuft dann dieselben oben beschriebenen Stoffwechselwege (Förster 1972).

Xylit

Xylit wird im Organismus unabhängig von Insulin verwertet,wobei aber auch für diesen Polyalkohol gilt,daß das Hauptumsatzorgan die Leber ist.Daneben wird Xylit in geringen Mengen in peripheren Organen verstoffwechselt,wie z.B. in der Niere,in den Erythrozyten,dem Fettgewebe,den Nebennieren,Herz und Gehirn (Lang 1971).

Xylit tritt als Stoffwechselprodukt im Glukuronsäure-Xylulose-Zyklus auf,der Pentosephosphat- und Glukuronsäurezyklus miteinander verbindet.Allerdings ist der Umsatz über diesen Weg gering und liegt in der Größenordnung von einigen Gramm pro Tag (Lang 1971).

Exogen zugeführtes Xylit wird vorwiegend durch die im Zytoplasma lokalisierte Iditdehydrogenase zu D-Xylulose oxydiert. Nach der anschließenden Phosphorylierung wird das entstandene D-Xylulosephosphat in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust, dessen Endprodukte Fruktose-6-Phosphat und Glyzerinaldehydphosphat wiederum Substrate der Glykolyse bzw. Glukoneogenese sind.Somit kann Xylit entweder zu Glukose oder Glykogen aufgebaut oder zu Pyruvat und Laktat abgebaut werden (Lang 1971). Bei der isolierten perfundierten Rattenleber werden 60-75 % des zugeführten Xylits in Glukose,5-10 % in Laktat umgesetzt (Förster 1972).Keller und Froesch (1972) konnten zeigen,daß nach intravenöser Zufuhr von ^{14}C-Xylit über 60 % der zugeführten ^{14}C-Aktivität in Glukose auftraten.

2.3.1.2. Nebenwirkungen bei der Zufuhr einzelner Kohlenhydrate

Bei der parenteralen Ernährung traumatisierter/operierter Patienten steht man hinsichtlich der Kohlenhydratzufuhr vor einem "therapeutischen Dilemma" (Rowlands et al. 1976).Die alleinige Zufuhr von Glukose führt infolge streßinduzierter Glukoseverwertungsstörungen zu hyperglykämischen Zuständen.Dabei besteht die Gefahr eines hyperosmolaren nicht ketotischen Komas (Dudrick et al. 1972).Auf der anderen Seite kann eine alleinige Zufuhr von Glukoseersatzzuckern (z.B. Sorbit,Fruktose,Xylit) zu zahlreichen Nebenwirkungen führen.Da in der Literatur die Diskus-

sion um die möglichen Nebenwirkungen der Nichtglukosekohlenhydrate teilweise sehr heftig geführt wird (siehe Förster 1973, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1973) und einen sehr breiten Raum einnimmt,soll zunächst diese Problematik abgehandelt werden.

Anstieg des Serumlaktats

Bei der Verstoffwechslung von Fruktose,Xylit und Sorbit entstehen neben Glukose auch Laktat und Pyruvat.Vergleicht man die Laktatproduktion nach Xylit- bzw. Fruktoseinfusionen an der isolierten Rattenleber so führt Fruktose zu einer weitaus höheren Laktatbildung als Xylit (Förster 1972).In Leberbiopsien gesunder Probanden konnten Hultmann und Mitarbeiter (1975) nach Fruktoseinfusion einen Anstieg des Laktat- und Pyruvatgehaltes feststellen.Sahebjami und Scalettar (1971) beobachteten bei Stoffwechselgesunden nach einer 2stündigen Infusion von Fruktose (Zufuhrrate 0,5 g/kg KG/h) einen signifikanten Laktatanstieg im Blut bei gleichzeitigem Abfall der Bikarbonatkonzentration.Aufgrund dieser Ergebnisse halten die Autoren eine Fruktosezufuhr bei Hypoxie,Urämie oder postoperativen Zuständen für kontraindiziert.Woods und Alberti (1972) weisen ausdrücklich auf die Gefahr einer möglichen Laktazidose nach Fruktoseinfusionen hin.

Berg und Mitarbeiter (1973) stellten fest,daß Fruktoseinfusionen mit einer höheren Dosierung als 0,25 g/kg/h bei Stoffwechselgesunden einen Laktat- und Pyruvatanstieg und einen Abfall von Bikarbonat verursachten.Sechsstündige Xylitinfusionen in Höhe von 0,5 g/kg h bzw. 0,375 g/kg h hatten dagegen keinen wesentlichen Anstieg der Laktatkonzentration zur Folge.Allerdings fiel das Bikarbonat ab.Bei einer Xylitzufuhr von 0,25 g/kg h blieben sowohl die Laktat- als auch Bikarbonatkonzentrationen normal.Eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 12 h zeigte, ebenfalls bei Gesunden,daß die Laktatkonzentration unter einer Fruktosezufuhr von 0,25 g/kg h von 6,7 mg/100 ml auf 22,3 mg/100 ml anstieg.Bei einer Xylitzufuhr von 0,25 g/kg h konnten keine Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes festgestellt wer-

den.Sorbitinfusionen in gleicher Höhe verursachten ebenfalls keine Störung im Säure-Basen-Haushalt (Berg et al. 1974).Bei einer 48stündigen Xylitinfusion von 0,25 g/kg h bei Gesunden kam es sogar zu einem deutlichen Abfall der Laktatkonzentration unter den Ausgangswert.Dieselbe Fruktosemenge führte bei dieser Langzeitinfusion nur zu einem geringfügigen Anstieg von Laktat,der allerdings sofort nach Infusionsende verschwand (Förster et al. 1974).Bei Infusionen von Glukose,Fruktose bzw. Xylit bei Gesunden in Höhe von 1 g/kg/h kommt es unter der Fruktoseinfusion zum höchsten Anstieg des Blutlaktats,während Glukose nur zu einem leichten Laktatanstieg führt.Xylitinfusionen zeigen die geringste laktatsteigernde Wirkung (Förster und Zagel 1974).Aus diesen Untersuchungen geht hervor,daß ein Laktatanstieg sowohl nach Infusion von Glukose als auch nach parenteraler Verabreichung von Glukoseaustauschstoffen (Fruktose,Sorbit,Xylit) erfolgen kann.

Demgegenüber konnten Rowlands et al. (1976) bei Gesunden nur unter Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen signifikante Laktatanstiege beobachten,währen gleichhohe Glukosezufuhrraten (0,5 g/kg/h) keine Laktatveränderung hervorriefen.In postoperativen Perioden verzeichneten die Autoren sowohl mit Glukose als auch mit Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen (0,5 g/kg/h) signifikante Laktatanstiege.Allerdings waren die durch Fruktose- bzw. Sorbitinfusion hervorgerufenen Laktatanstiege sehr viel höher als die bei Glukoseinfusion gemessenen Laktatkonzentrationen.

Eine Überprüfung des Einflusses der verschiedenen Kohlenhydrate auf den Stoffwechsel bei Operierten wurde auch von Bickel und Mitarbeitern (1975) durchgeführt.Sie infundierten 0,5 g/kg/h eines jeden Kohlenhydrates Glukose,Fruktose und Xylit über 6 h am ersten postoperativen Tag.Dabei stellten sie fest,daß es nach Fruktoseinfusionen zur Erhöhung der Laktatkonzentrationen kommt,wobei der höchste beobachtete Wert bei 6,6 mmol/l (Ausgangswert im Mittel 2,2 mmol) liegt.Bei Glukose und Xylit war der Anstieg gering,bei Xylitzufuhr war bei einzelnen Patienten sogar ein Abfall der Laktatkonzentration unter den Ausgangswert zu beobachten,was mit den Befunden von Förster et al. (1974) an Gesunden übereinstimmt.Weiterhin konnten die Untersucher nur

nach Fruktose- bzw. Xylitinfusionen ein häufiges Auftreten von azidotischen Situationen beobachten,nicht dagegen nach Glukosezufuhr (Bickel et al. 1975).

Bei Polytraumatisierten führte eine Fruktoseinfusion in Höhe von 0,5 g/kg/h über 72 h zu Laktatanstiegen auf 30 mg/100 ml = 3 mval/l.Nur bei einem Patienten wurde ein Wert von 7 mval/l erreicht.Über die Veränderung von pH und Standardbikarbonat werden allerdings keine Mitteilungen gemacht,so daß eine Entscheidungen darüber,ob es sich bei diesem Patienten tatsächlich um eine Lakatazidose handelt,nicht möglich ist.Die Autoren selbst bezeichnen diese Begleiterscheinung der Fruktoseinfusion als "Laktatämie" (Förster et al. 1976).

Aus den oben geschilderten Versuchsergebnissen geht hervor,daß der Laktatanstieg in Abhängigkeit vom verwendeten Glukoseersatzzucker unterschiedlich stark ist.Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen führen zu höchsten Laktatanstiegen.Nach Xylitinfusionen sind diese Anstiege am niedrigsten.Außerdem ist deutlich geworden, daß die Veränderungen der Laktatkonzentrationen ein dosisabhängiges Phänomen sind.

Nach Förster sind solche Laktatanstiege Zeichen eines durchaus erwünschten Kohlenhydratumsatzes (Förster 1972,1973) und keinesfalls als pathologisch anzusehen.Pathologische Bedeutung erhalten seiner Meinung nach diese Laktatanstiege erst dann,wenn sie mindestens 8-10 mval/l erreichen und wenn sie gleichzeitig mit den beiden anderen Charakteristika einer metabolischen Azidose,einer pH-Verschiebung in den sauren Bereich und einem Bikarbonatabfall zusammentreffen (Förster 1973).

Harnsäureanstieg im Serum und Verarmung der Leber an energiereichen Phosphaten

Die zweite Nebenwirkung,die bei der parenteralen Kohlenhydratzufuhr auftreten kann,ist ein Anstieg der Serumharnsäurenkonzentration im Blut.Förster und Mitarbeiter(1970) berichten über einen Serumharnsäurenanstieg bei Gesunden nach einer raschen Infusion von Sorbit,Xylit und Fruktose.Untersuchungen von Fox und Kelley (1972) bestätigen,daß Stoßinfusionen von Fruktose (0,5g/

kg innerhalb von 10 min.) einen signifikanten Harnsäureanstieg im Blut hervorrufen.

Auch niedrigere Fruktoseinfusionen (1 g/kg/h bzw. 1,5 g/kg/h) führen zu signifikanten Serumharnsäureanstiegen bei Gesunden (Heuckenkamp et al. 1971).Dagegen haben Fruktosezufuhren in Höhe von 0,5 g/kg/h keinen signifikanten Einfluß auf die Erhöhung der Serumharnsäurekonzentration (Heuckenkamp et al.1971, Sajebahmi und Scalettar 1971).Durch eine 5stündige Xylitzufuhr bei Gesunden in Höhe von 0,5 g/kg/h konnte ein Anstieg der Serumharnsäure von 4,7 mg/100 ml auf 7,2 mg/100 ml erzielt werden (Heuckenkamp und Zöllner 1972).Kaiser und Mitarbeiter (1973/4) führten bei Freiwilligen Xylitinfusionen in Höhe von 0,3-0,5 g/kg/h durch,wobei sie einen raschen und langanhaltenden Serumharnsäureanstieg beobachteten.Auch hier war dieser Anstieg abhängig von der Infusionsrate.Xylitinfusionen in Höhe von 4,5 g/kg/h verursachten bei Gesunden signifikante Erhöhungen der Serumharnsäurekonzentrationen (Schumer 1971).

Vergleichende Untersuchungen während der parenteralen Zufuhr von Fruktose,Xylit bzw. Glukose zeigten,daß bei gleichen Infusionsraten (0,25 g/kg/h) nur Xylit und Fruktose,nicht jedoch Glukose,einen Harnsäureanstieg hervorrufen.Dabei war der durch Xylit verursachte Harnsäureanstieg (2-3 mg/100 ml) ungefähr doppelt so hoch wie der durch Fruktose induzierte (1-1,5 mg/100ml). Dieser Harnsäureanstieg konnte nur während der ersten 24 h der Infusionsperiode beobachtet werden,während in den folgenden 24 h der Harnsäurespiegel konstant blieb.Allerdings zeigte sich nach Absetzen der Infusion bei allen drei Kohlenhydraten ein weiterer Harnsäureanstieg,dessen Ursache jedoch noch ungeklärt ist.Diese Befunde konnten im Prinzip auch bei höheren Dosierungen (1 g/kg/h) und kürzerer Infusionsperiode (4 H) bei Gesunden bestätigt werden:Glukose bewirkt keine Veränderungen der Serumharnsäurekonzentration,während Xylit bei gleicher Dosierung zu einer stärkeren Erhöhung der Harnsäurekonzentration führt als Fruktose (Förster und Zagel 1974).

Vergleichende Untersuchungen an Stoffwechselgesunden und polytraumatisierten Patienten brachten jedoch ein überraschendes

Ergebnis:Bei den gesunden Probanden waren diese Harnsäureanstiege nach einer Fruktosezufuhr in Höhe von 0,5 g/kg/h wesentlich größer als bei den Intensivpatienten.Daneben lagen auch die Ausgangskonzentrationen der Harnsäure vor Versuchsbeginn höher als bei den Intensivpatienten (Förster et al. 1976). Bickel und Mitarbeiter (1975) konnten bei der parenteralen Zufuhr von Glukose,Fruktose bzw. Xylit (Zufuhrrate 0,5 g/kg/h) in der postoperativen Phase nur beim Xylit deutliche Anstiege der Serumharnsäurekonzentration feststellen,die allerdings niedriger als bei Gesunden mit gleichhoher Xylitzufuhr waren.Bei Zufuhr von Glukose bzw. Fruktose blieben die Harnsäurespiegel gleich hoch oder fielen sogar geringfügig ab.Rowlands et al. (1976) berichten,daß prä- und postoperative Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen (0,5 g/kg KG/h) keine Veränderungen der Plasmakonzentration von Harnsäure bzw. Phosphat verursachten.

Mögliche Entstehungsmechanismen des Harnsäureanstiegs

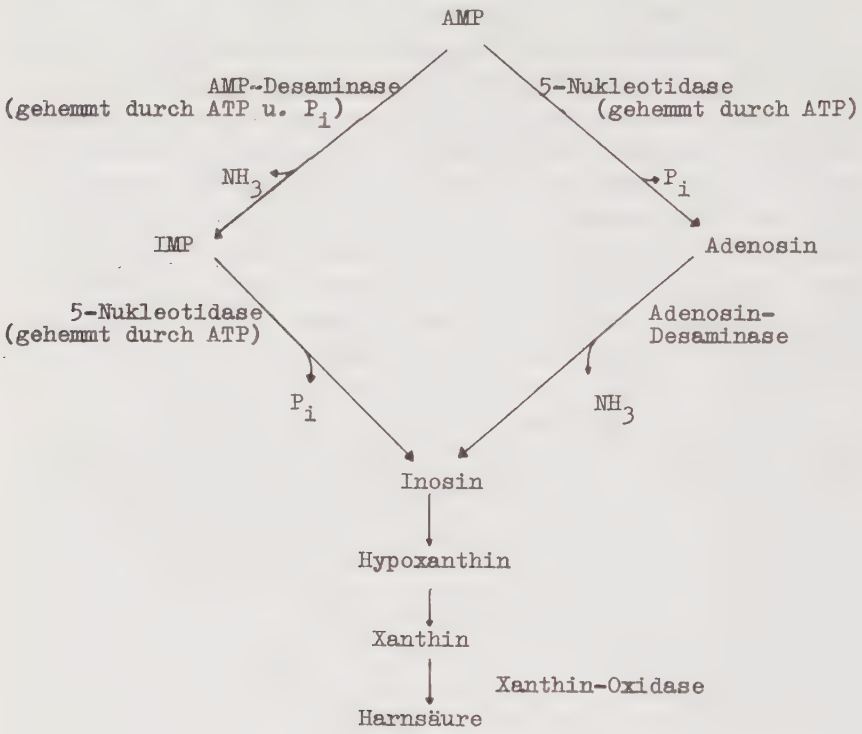
Entsprechend dem Stoffwechsel der Purinnukleotide und der Harnsäure gibt es verschiedene,theoretisch mögliche Entstehungsmechanismen für die gesteigerte Harnsäurekonzentration nach intravenöser Fruktosezufuhr (Fox und Kelly 1972):

1. Gesteigerter Abbau von Purinkörpern
2. Gesteigerte De-novo-Synthese von Purinkörpern
3. Verminderte renale Ausscheidung von Harnsäure
4. Verschiebung innerhalb des Harnsäurepools

Nach Meinung der meisten Autoren führt die rasche Phosphorylierung der Fruktose zu einem Abfall der Konzentrationen von ATP und anorganischem Phosphat in der Leber.ATP und anorganisches Phosphat wiederum hemmen die AMP-Desaminase bzw. 5-Nukleotidase.Ein Abfall des anorganischen Phosphates führt demnach zu einer Aktivierung der AMP-Desaminase;ein ATP-Abfall aktiviert die 5-Nukleotidase.Dadurch kommt es zu einem gesteigerten Abbau des AMP in der Leber zu IMP und Adenosin,die weiter zu Inosin und letztlich zu Harnsäure abgebaut werden (Sahebjami und Scalettar 1971,Heuckenkamp et al. 1971,Woods und Alberti

1972,Fox und Kelley 1972,Grunst et al. 1974,Bode 1973/74).

Abbau des AMP (nach Woods und Alberti 1972)



Bode konnte im Tierexperiment bei intravenöser Fruktosezufuhr einen dosisabhängigen Verlust an ATP und eine Abnahme der Summe der Adenosinphosphate (Summe von ATP,ADP und AMP) demonstrieren (Bode et al. 1971,1973,zit. nach Bode 1973/74).Beim Menschen führten Infusionen von 0,6-0,7 g Fruktose bzw. Sorbit pro kg Körpergewicht innerhalb kürzester Zeit (30-40 min.) zu einem Verlust an ATP und Gesamtadenosinphosphaten,während gleichhohe Glukosezufuhren keine derartige Wirkung zeigten (Bode 1973/74).Diese Befunde konnten von Hultmann et al. (1975)

bestätigt werden.Eine Infusion von 5,9 mmol/kg/h Fruktose verursachte einen signifikanten Abfall der ATP- und Gesamtadeninnukleotidkonzentration in der Leber von gesunden Probanden. Äquimolare Glukosezufuhren riefen hingegen keine Veränderungen des Adeninnukleotidgehaltes der Leber hervor.Das unterschiedliche Verhalten hinsichtlich des Abfalls energiereicher Verbindungen in der Leber bei Glukose- bzw. Fruktoseinfusion wird darauf zurückgeführt,daß Fruktose im Vergleich zu Glukose sehr viel schneller in der Leber phosphoryliert wird,so daß bei hohen Fruktosezufuhren der ATP-Verbrauch die ATP-Neubildung überschreitet.Es kommt sowohl zu einem Absinken des ATP- als auch des anorganischen Phosphatgehaltes der Leber,wodurch die Hemmung der AMP und IMP abbauenden Enzyme fortfällt,so daß parallel zum Abfall des ATP- und Adeningehaltes der Leber ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut erfolgt (Hultmann et al. 1975).An Ratten konnte nachgewiesen werden,daß Fruktoseinfusionen zu einer Aktivitätssteigerung der 5-Nukleotidase und der Adenosindesaminase führten,wobei auch hier wieder eine gewisse Abhängigkeit von der Zufuhrrate bestand (Schwarzmeier et al. 1974).

Der zweite Mechanismus,die gesteigerte de-novo-Synthese der Purine als Ursache einer erhöhten Harnsäurekonzentration im Serum,ist dagegen weniger wahrscheinlich (Fox und Kelley 1972, Schwarzmeier et al. 1974).

Heuckenkamp et al. (1971) beobachteten bei Fruktosezufuhren von 1,5 g/kg/h bei Gesunden,daß trotz einer signifikant über die Norm erhöhten Harnsäurekonzentration im Blut die Harnsäureausscheidung im Urin nicht zunahm.Ursache dieser verminderten Harnsäureexkretion ist die unter Fruktoseinfusion ebenfalls erhöhte Laktatkonzentration im Blut,da Laktat die renale Harnsäureausscheidung hemmen soll.Fox und Kelley (1972) konnten diese Befunde nicht bestätigen.Auch die Beobachtung Sahebjamis,daß unter Fruktosezufuhr von 0,5 g/kg/h die Harnsäureausscheidung im Urin trotz signifikant erhöhter Laktatspiegel leicht zunahm und die Harnsäurespiegel normal waren,spricht gegen eine Verminderung der renalen Harnsäureexkretion als primärem Entstehungsmechanismus fruktoseinduzierten Harnsäure-

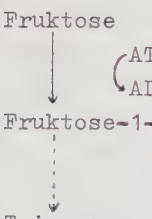
anstiegs (Sahebjami und Scalettar 1971).Eine Verschiebung innerhalb des Harnsäure pools spielt wahrscheinlich keine Rolle für den Harnsäureanstieg nach Fruktoseinfusionen (Fox und Kelley 1972).

Aus mehreren Untersuchungen geht hervor,daß nicht nur Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen,sondern auch die parenterale Zufuhr von Xylit einen Harnsäureanstieg im Blut verursachen können (Förster et al. 1970,1974,Heuckenkamp und Zöllner 1972, Schumer 1971).Dabei rufen gleiche Zufuhrraten von Xylit einen stärkeren Harnsäureanstieg hervor als Fruktose bzw. Sorbit (Förster et al. 1974).

Kaiser und Mitarbeiter konnten bei Xylitzufuhren in Höhe von 0,5 g/kg/h eine geringfügige Hemmung der Harnsäureexkretion durch das gleichzeitig erhöhte Laktat nachweisen.Doch ist dieser Mechanismus für die Xylit induzierte Hyperurikämie unwesentlich (Kaiser et al. 1974).Gleichzeitig konnten sie zeigen, daß eine gesteigerte Purin de-novo Synthese für die Entstehung des Harnsäureanstiegs bei Xylitinfusion unwahrscheinlich ist (Kaiser et al. 1974),so daß ebenso wie für den durch Fruktose bzw. Sorbit induzierten Harnsäureanstieg auch für Xylit ein gesteigerter Purinkatabolismus verantwortlich sein muß.

Harnsäureanstiege an sich sind nicht so ernst zu nehmende Nebenwirkungen.Da allerdings der Mechanismus dieser Glukoseersatzzucker nachfolgenden Harnsäureanstiege auf einer Verminderung der energiereichen Phosphate in der Leber beruht,kommt diesen Harnsäureanstiegen ein sehr viel größeres Gewicht zu. Die Funktionstüchtigkeit der Leber ist an das ausreichende Vorhandensein von energiereichen Verbindungen geknüpft.

Unerwünschte Folgen intravenöser Fruktosezufuhren im Leberstoffwechsel (nach Bode 1973/74)



ATP-Gehalt	(-70 %)
Adenosinphosphate	(-50 %)
Proteinsynthese	(-90 %)
RNS-Synthese	(-50 %)
Gallenfluß	(-50 %)
Gallensäureausscheidung	(-50 %)
Elektronenmikroskopie:	ausgeprägte Änderungen

Aus diesem Schema wird ersichtlich,daß zahlreiche energieabhängige Reaktionen in der Leber vermindert sind.

Interessant sind auch die elektronenmikroskopischen Studien der Leberstruktur nach Fruktoseinfusionen.Dabei konnte Bode eine Desintegration des rauhen endoplasmatischen Retikulums und einen Ribosomenverlust beobachten,was er als morphologisches Zeichen der Abnahme energieabhängiger Syntheseleistungen,RNS- und Proteinbiosynthese,der Leberzelle deutet (Bode 1973/74).

Auf der anderen Seite haben neuere Untersuchungen an Ratten gezeigt,daß im Prinzip mit jedem Substrat,welches zur Einschleusung in den Stoffwechsel ATP benötigt,unter Stoßinfusionen ein ATP Abfall erzeugt werden kann.Dies gilt nicht nur für die Leber,sondern auch für andere Organe,wie z.B. die Niere (Bässler et al. 1977).Ratten wurden verschiedene Substanzen mit unterschiedlicher Infusionsgeschwindigkeit verabreicht.Anschließend wurde der ATP-Gehalt der Leber bestimmt (siehe Tabelle).Auch diese Ergebnisse verdeutlichen,daß das Problem der Verarmung der Leber an energiereichen Phosphaten mit konsekutivem Serumharnsäureanstieg eine Frage der Zufuhrrate der einzelnen Kohlenhydrate ist.

ATP in der Leber nach Stoßbelastung

	Dosis (mmol)	Anzahl der Versuche	ATP (mol/g Frischgewicht)	Signifikanz
Kontrollen	-	13	3,1 ± 0,35	-
Fruktose	0,2	6	3,0 ± 0,35	n.s.
Fruktose	2,0	7	1,2 ± 0,16	$p < 0,001$
Glukose	2,0	9	3,1 ± 0,37	n.s.
Xylit	2,0	15	2,9 ± 0,38	n.s.
Kaprylat	0,5	12	2,6 ± 0,27	$p < 0,005$

(Bässler et al. 1977)

Leberfunktionsstörungen

Weitere mögliche Nebenwirkungen,die bei der parenteralen Verabreichung von Kohlenhydraten auftreten können,sind Störungen der Leberfunktion.Schumer (1971) berichtet über einen Anstieg von Bilirubin und alkalischer Phosphatase bei 4 operierten Patienten,die durch eine Xylitinfusion in Höhe von 1,5 g/kg/h hervorgerufen wurde.Nach rascher Infusion hoher Dosen Sorbit, Xylit bzw. Fruktose konnten Förster und Mitarbeiter (1970) einen Anstieg des Bilirubins beobachten,ohne daß jedoch die Transaminasen erhöht waren.Neuere Untersuchungen an gesunden Probanden über die Stoffwechselwirkung von Glukose und deren Ersatzzucker bei parenteraler Zufuhr zeigten,daß bei einer Zufuhrrate von 0,5 g/kg/h sowohl Glukose als auch Fruktose und Xylit einen Bilirubinanstieg verursachen,wobei jedoch hinsichtlich der Größe des Anstieges keine substratspezifischen Unterschiede auftraten.Bei 2 der untersuchten Probanden kam es unter Xylitzufuhr zu einem leichten Anstieg der SGOT (Förster et al. 1974).Fruktoseinfusionen in Höhe von 0,5 g/kg/h führten bei Stoffwechselgesunden zu einem Anstieg des Serumbilirubins um 1 mg/100 ml,während die gleiche Fruktosezufuhr bei Polytraumatisierten keinen Bilirubinanstieg hervorrief.Dagegen blieben

sowohl bei den Streßpatienten als auch bei den Stoffwechselgesunden die Aktivitäten der Leberserumenzyme unverändert (Förster et al. 1976).Bickel und Mitarbeiter (1975) konnten zeigen, daß Infusionen von Glukose,Fruktose bzw. Xylit (0,5 g/kg/h) in der postoperativen Phase keine Veränderungen der Bilirubinkonzentration und Aktivitäten von SGOT und alkalischer Phosphatase verursachten.

Subjektive Beschwerden

Sorbitinfusionen (0,5 g/kg/h) riefen bei Gesunden nach 9 h Infusionsdauer Übelkeit und Erbrechen hervor und machten daher den Abbruch der Infusion notwendig.Abgesehen davon,daß sich während dieser Zeit kein steady state für Sorbit einstellte,konnte keine Erklärung für diese Symptome gefunden werden.

12stündige Xylitinfusionen (0,25 g/kg/h) führten bei 2 Probanden am Ende der Infusionsperiode ebenfalls zu Übelkeit und Erbrechen (Berg et al. 1974).Eine ähnliche klinische Symptomatik unter Xylitinfusionen beobachtete Schumer (1971) bei Operierten und Gesunden.Die Übelkeit,Oberbauchbeschwerden, Gelbsucht etc. bei den Probanden Schumers ist wahrscheinlich auf eine toxische Leberschädigung infolge Xylitüberdosierung zurückzuführen.Schumer verabreichte bei Gesunden 4,5 g Xylit/ kg KG/h,was ungefähr der 18fachen Menge des von Berg et al. (1974) infundierten Xylits/kg KG/h entspricht.

Ein anderer Entstehungsmechanismus konnte von Förster et al. (1974) wahrscheinlich gemacht werden.Diese Untersucher beobachteten bei einer Versuchsperson unter Xylitinfusionen von 0,25g/ kg/h Schwächegefühl,Frösteln,Übelkeit und Erbrechen.Die Bestimmung der Elektrolyte im Harn dieses Probanden ergaben,daß es unter Xylitinfusion zu einer erhöhten Kaliumausscheidung kam, so daß die obengenannten Symptome wahrscheinlich Folge eines intrazellulären Kaliummangels waren,da die Serumelektrolyte im Normbereich lagen.Der Mechanismus dieser unter Xylitzufuhr erhöhten renalen K-Ausscheidung ist noch nicht aufgeklärt.Eine erhöhte Kaliumsubstitution konnte bei 5 weiteren untersuch-

ten Probanden,die ebenfalls Xylit erhalten hatten,alle klinischen Nebenwirkungen (bis auf Schwächegefühl) verhindern.

Aus allen oben erwähnten Untersuchungen geht hervor,daß das Auftreten von Nebenwirkungen nach Infusion von Glukose und Glukoseersatzzuckern von der Infusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Kohlenhydrats abhängt.Sowohl die Glukose als auch ihre Ersatzzucker können zu einem Laktat- und Bilirubinanstieg führen.Dagegen ist der Harnsäureanstieg eine charakteristische Nebenwirkung der Glukoseersatzzucker,wobei zumindest bei Stoffwechselgesunden,gleiche Mengen Xylit einen größeren Effekt auf die Erhöhung der Harnsäurekonzentration haben wie Fruktoselösungen (Förster et al. 1970,1974).

Um die erwähnten Nebenwirkungen zu vermeiden,dürfen bestimmte Zufuhrraten nicht überschritten werden.Eine Empfehlung hinsichtlich der Dosierung von Glukose und ihren Ersatzzuckern bei Gesunden gibt die folgende Tabelle.

Maximale Dosierung und sichere Gesamtdosis parenteral verabreichter Kohlenhydrate bei Dauerinfusion über 12 Stunden (Meßwert bei stoffwechselgesunden Probanden) (nach Berg et al. 1974)

Substrat	Maximaldosierung (g/kg/h)
Glukose	0,75
Sorbit	0,25
Fruktose	0,25
Xylit	0,25
Kombinationslösung aus Fruktose,Glukose, Xylit (2:1:1)	0,5

2.3.1.3. Vermeidung der Nebenwirkungen durch die Zufuhr von Kohlenhydrat-Kombinationslösungen

Durch eine kombinierte Infusion von Glukose und Nichtglukosekohlenhydraten ist durch Senkung der Zufuhrrate der Einzelkomponenten eine weitgehende Vermeidung der oben erwähnten Nebenwirkungen möglich.Gleichzeitig kann der Organismus mit genügend

Kalorien versorgt werden,was z.B. bei alleiniger Zufuhr von Xylit mit der empfohlenen Höchstdosierung von 0,25 g/kg/h nicht möglich wäre.Die z.Zt. am häufigsten angewandte und am besten untersuchte Kombinationslösung ist eine Mischung aus Glukose,Fruktose und Xylit,wobei das Verhältnis der einzelnen Komponenten nur gering variiert (Kult et al. 1975 a,b,Berg et al. 1974,1975,Bickel et al. 1973,1975,Dutz et al. 1976,Berg und Matzkies 1976,1978,Matzkies 1974,Leutenegger et al. 1977).

Die parenterale Verabreichung einer Fruktose-Xylit-Glukose-Kombinationslösung (Verhältnis 2:1:1) mit einer Gesamtzufuhrrate von 0,5 g/kg/h bei Gesunden über 6 h führte weder zu nennenswerten Laktat- bzw. Pyruvatanstiegen,noch zu einer pathologischen Abnahme des Bikarbonats (Berg et al. 1973).Auch eine Verlängerung der Infusionsperiode auf 12 h führte zu keinen Nebenwirkungen (Berg et al. 1974).Eine Lösung aus Glukose,Fruktose und Xylit im Verhältnis 2:1:1 wurde bei Gesunden in Höhe von 0,5 g/kg/h intravenös zugeführt (Berg und Matzkies 1976). Für alle drei Kohlenhydrate bildete sich während der 12stündigen Infusionsperiode ein steady state aus.Da die Zufuhrraten der einzelnen Kohlenhydrate gering waren,blieben auch die Nebenwirkungen gering:Laktat erhöhte sich signifikant von 0,5mmol/l auf 1 mmol/1.Da aber der pH-Wert und das Standardbikarbonat im Normbereich blieben,kann man diese Laktaterhöhung nicht als "Laktazidose" bezeichnen.Die Harnsäure blieb während der Infusionsdauer konstant auf der Höhe der Ausgangskonzentration. Während sich die Aktivitäten der Leberenzyme nicht erhöhten, kam es zu einem signifikanten Bilirubinanstieg,wobei die Bilirubinkonzentrationen allerdings immer noch im Normbereich lagen.Die Verwertung der einzelnen Komponenten des Kohlenhydratgemisches betrug für Glukose 99,97 %,für Fruktose 98,2 % und für Xylit 91,1 %.Hinsichtlich der Serumelektrolyte kam es zu einem signifikanten Abfall des Phosphats,eine Beobachtung,die auch andere Autoren bei Kohlenhydratzufuhren machen konnten (Förster und Zagel 1974,Förster et al. 1974,Förster et al. 1976, Berg und Matzkies 1978).Bei einer vollständigen parenteralen Ernährung Gesunder mit L-Aminosäuren,Fettemulsionen und einer

Kohlenhydratmischung (Fruktose,Glukose,Xylit;Sterofundin Cal 25 %,Zufuhrrate=0,5 g/kg/h) kam es zu einem signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration und zu einem signifikanten Abfall des pH-Wertes und der Bikarbonatkonzentration.Dies wurde auf die Verstoffwechslung der infundierten Nährstoffe zurückgeführt.Gleichzeitig kam es zu einem signifikanten Abfall der Harnsäurenkonzentration (Berg und Matzkies 1978).

Auch anhand von Untersuchungen an operierten Patienten konnte gezeigt werden,daß bei Zufuhr von Kohlenhydratkombinationslösungen die Nebenwirkungen gering sind.Peter et al. (1975) ernährten Magenoperierte vollständig parenteral mit Aminosäuren- und Kohlenhydratmischungen.Das Mischungsverhältnis der Glukose-Fruktose-Xylit-Kombination betrug 1:1:1,die Zufuhrrate 0,36 g/kg/h.Die Untersucher konnten während der gesamten Versuchsperiode keine Anzeichen einer metabolischen Azidose beobachten. Nur am Operationstag kam es zu einem deutlichen Anstieg der Laktatkonzentration,wobei aber weder der pH-Wert noch der Basen-Exzess pathologisch verändert waren.Dies spricht nach Ansicht der Autoren gegen das Vorliegen einer Laktazidose.Die Bilirubinwerte lagen im oberen Normbereich,die Harnsäurekonzentration fiel sogar innerhalb der ersten 2 Versuchstage gegenüber der Ausgangskonzentration ab und blieb während der nächsten 2 Versuchstage auf diesem niedrigen Niveau.Auch Dutz et al. (1976) verzeichneten einen Harnsäureabfall bei totaler parenteraler Ernährung mit L-Aminosäuren (Aminomel LX 8 salvia) und Kohlenhydratlösungen (Glukose:Fruktose:Xylit=1:1:1).

Bickel et al. (1975) führten bei Operierten am 1. postoperativen Tag über 6 h Fruktose,Glukose,Xylit bzw. eine Mischung aus den drei Kohlenhydraten im Verhältnis 2:1:1 zu (Zufuhrrate 0,5 g/kg/h).Weder unter der Infusion von Glukose,noch bei der parenteralen Zufuhr der Kohlenhydratkombinationslösung,kam es zu pathologischen Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes.Das Laktat erhöhte sich in beiden Fällen nur geringfügig.Weder bei Glukose noch bei der Kohlenhydratkombinationslösung konnte eine Erhöhung der Konzentration der Harnsäure und des Bilirubins bzw. eine Erhöhung der Aktivitäten der Leberenzyme nachgewiesen

werden.Diese Untersuchung von Bickel ist insofern interessant, als sie die beiden alternativen Kohlenhydratlösungen an Patienten,für die eine parenterale Ernährung indiziert ist,vergleicht. Aufgrund der Nebenwirkungen (Laktatanstieg bei Fruktosezufuhr, Harnsäureanstieg bei Xylitzufuhr,Hyperglykämie und Glukosurie bei Glukosezufuhr) bei getrennter parenteraler Zufuhr und dem Ausbleiben dieser Nebenwirkungen bei kombinierter Zufuhr der Kohlenhydrate,empfehlen sie für die postoperative parenterale Ernährung die Fruktose-Glukose-Xylit-Mischlösung.Außer der Verringerung der Nebenwirkungen zeichnen sich Kombinationslösungen dadurch aus,daß die Kohlenhydrate,gemessen an den renalen Verlusten,besser verwertet werden.

Leutenegger et al. (1977) vergleichen während der posttraumatischen Phase die Infusion von Glukose mit der einer Kohlenhydratmischung (Glukose:Fruktose:Xylit=1:2:1).Bei gleicher Zufuhrrate (jeweils 600 g/Tag) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Harnsäurekonzentration,der Leberfunktion (Bilirubinkonzentration,Leberenzyme) und des Säure-Basen-Status durch die differenten Infusionsregimen beobachtet werden.Lediglich die Laktatkonzentrationen waren bei Infusion der Kohlenhydratkombinationslösung signifikant höher als bei alleiniger Verabreichung von Glukose,wobei es jedoch zu keiner Laktazidose kam.Bei der Infusion der Kohlenhydratkombination wurden signifikant größere Kohlenhydratausscheidungen mit dem Urin beobachtet als bei der alleinigen Zufuhr von Glukose. Die höheren Urinausscheidungen unter der Kombinationslösung waren im wesentlichen auf eine erhöhte Xylit- und Fruktoseausscheidung zurückzuführen.

2.3.2. Umstrittene Vorteile einer Gabe von Kohlenhydrat-Kombinationen gegenüber der alleinigen Verabreichung von Glukose

2.3.2.1. Technische Vorteile

Die Polyalkohole Sorbit und Xylit besitzen gegenüber Glukose und Fruktose den Vorteil,daß sie zusammen mit den Aminosäuren

sterilisiert werden können,ohne daß die sogenannte "Maillard Reaktion" eintritt,bei der die Keto- bzw. Aldehydgruppe der Fruktose bzw. Glukose mit endständigen Aminogruppen der Aminosäuren reagiert (Förster 1975).

2.3.2.2. Die sogenannte insulinunabhängige Verwertung der Glukoseersatzzucker

Glukose benötigt zu seiner Verwertung Insulin.Zum einen erleichtert Insulin die Glukoseaufnahme in die Zellen der peripheren Organe (Muskel- und Fettgewebe),zum anderen wirkt Insulin im zentralen Stoffwechselorgan Leber fördernd auf die Glykogensynthese und als Induktor für die Enzyme der Glykolyse,von denen das wichtigste die Glukokinase ist.Unter der Einwirkung von Insulin wird aus der Leber ein Organ der Glukoseaufnahme,des Glykogenaufbaus und der Glykolyse.

In Streßsituationen kommt es zu Glukoseverwertungsstörungen, die gekennzeichnet sind durch Hyperglykämie,Glukosurie und pathologische Glukosetoleranzkurven.Die unterschiedlichen Theorien über das Zustandekommen der Glukoseverwertungsstörungen werden weiter unten abgehandelt.Zur Diskussion stehen eine Störung der Insulinsekretion und/oder eine mangelnde Insulinwirksamkeit.Für die Kohlenhydratzufuhr in der postoperativen bzw. posttraumatischen Phase ergeben sich folglich diese Möglichkeiten:Glukosezufuhr und eventuell Insulingaben oder Zufuhr von "insulinunabhängig" verwertbaren Glukoseersatzzuckern bzw. deren Mischungen mit Glukose ohne Insulinzufuhr.

Zunächst soll der Begriff "insulinunabhängige Verwertung" näher erläutert werden.

Aus den Untersuchungen von Förster über das Verhalten von Glukose,Fruktose,Sorbit und Xylit an der isolierten,perfundierten Rattenleber geht hervor,daß die Nichtglukosekohlenhydrate insulinunabhängig zu Glukose und Laktat umgewandelt bzw. als Glykogen gespeichert werden (Förster 1972).Auch Froesch und Keller konnten die insulinunabhängige Verwertung von Fruktose,Sorbit und Xylit sowohl im Tierexperiment (Froesch et al. 1971,Keller und Froesch 1971) als auch beim Menschen

(Keller und Froesch 1972) nachweisen.

In ihren Tierexperimenten infundierten die Autoren Ratten radioaktiv markierte Glukose,Fruktose,Sorbit und Xylit und bestimmten anschließend die ^{14}C-Aktivitäten in der Plasmaglukose,dem abgeatmeten CO_2,in Leber- und Muskelglykogen und in den Fettdepots.Gleichzeitig wurde der Einfluß des Insulins auf die Verstoffwechslung von Glukose und Nichtglukosekohlenhydraten untersucht (Gabe von Antiinsulinserum bzw. Insulin;Erzeugung eines Streptozotozin-Diabetes mit und ohne anschließender Insulingabe).

Anhand der Bestimmung der ^{14}C-Aktivität in der Plasmaglukose konnte nachgewiesen werden,daß in der Rattenleber eine rasche, insulinunabhängige Umwandlung der Nichtglukosekohlenhydrate in Glukose erfolgte.Innerhalb von 10 Minuten nach Verabreichung der NGK waren 70 % des radioaktiv markierten Kohlenstoffs in der Plasmaglukose nachweisbar.Die Halbwertszeit von Sorbit und Xylit betrugen bei der Ratte 165 sec.,beim Menschen dagegen für Sorbit 11 min. und für Xylit 20 min. (Keller und Froesch 1972).Damit wird deutlich,daß die Verstoffwechslung bei Ratten sehr viel schneller erfolgt als beim Menschen,so daß keine quantitativen Rückschlüsse vom Tierversuch auf den Menschen möglich sind.

Fastende Ratten atmeten innerhalb von 6 h 35-37 % der parenteral verabreichten radioaktiv markierten Glukose-,Xylit- bzw. Fruktosemenge,aber nur 20 % der Sorbitzufuhr,als $^{14}CO_2$ aus. Letzteres wird von den Autoren auf den raschen Verlust großer Sorbitmengen im Urin zurückgeführt.

Dagegen atmeten streptozotozindiabetische Ratten bei gleicher Zufuhr nur 11-18 % als $^{14}CO_2$ aus.Da allerdings der Glukosepool bei den diabetischen Ratten ungefähr 2,5 mal so groß und daher die spezifische Aktivität der Blutglukose niedriger war als bei den fastenden Ratten,kamen die Untersucher nach entsprechender Korrektur zu dem Ergebnis,daß sowohl die fastenden als auch die streptozotozindiabetischen Ratten gleich große Mengen Glukose oxydieren.Aus ihren Befunden schließen Keller und Froesch,daß sich diabetische und nichtdiabetische Tiere nicht hinsichtlich ihrer Glukoseoxydation,sondern nur hinsichtlich der Speicherung

und Ausscheidung von Glukose und Glukoseaustauschstoffen unterscheiden. Sowohl bei den diabetischen als auch den fastenden Tieren kam es zu einem raschen hohen Verlust an Glukoseaustauschstoffen im Urin, da für diese Stoffe die aktiven Rückresorptionsmechanismen in den Tubuli fehlen. Bei den diabetischen Tieren kommt zu diesem Verlust ein hoher Urinverlust an NG-Kohlenhydraten in Form von ^{14}C-Glukose hinzu, die ja aus den Glukoseersatzzuckern gebildet wurde und wegen des Insulinmangels in der Peripherie nicht verwertet werden konnte. Ratten, die Antiinsulinserum erhalten hatten, zeigten bei Zufuhr von Nichtglukosekohlenhydraten eine gleichhohe Speicherung von Glykogen in der Leber wie die mit Insulin behandelten Tiere, was für die insulinunabhängige Verwertung der NGK in der Leber spricht. Dagegen waren bei den streptozotozindiabetischen Ratten substratspezifische Unterschiede hinsichtlich der Leberglykogenbildung nachzuweisen: Sorbitinfusionen verursachten die signifikant höchsten Glykogeneinlagerungen. Die Glykogeneinlagerungen nach Xylit waren signifikant höher als nach Fruktosezufuhr.

Eine Insulinzufuhr bewirkte bei den mit Antiinsulinserum behandelten Ratten nur eine geringe, nicht signifikante, bei den streptozotozindiabetischen Tieren dagegen eine signifikante Steigerung der Speicherung der NGK als Glykogen. Letzteres wird darauf zurückgeführt, daß bei chronischem Insulinmangel, wie er bei den streptozotozindiabetischen Tieren vorgelegen hat, die Glykogensynthetaseaktivität erhöht wird.

Sowohl bei den streptozotozindiabetischen als auch bei den mit Antiinsulinserum behandelten Ratten wurden nach Verabreichung von NGK keine ^{14}C-Aktivitäten im Muskelglykogen nachgewiesen. Erst nach Insulinzufuhr kam es zu einer signifikant gesteigerten Glykogensynthese im Muskel.

Hinsichtlich des Nachweises von ^{14}C-Aktivitäten in den Lipiden des Fettgewebes gab es substratspezifische Unterschiede. Nur nach intravenöser Zufuhr von Fruktose konnten in den Lipiden des Fettgewebes ^{14}C-Aktivitäten nachgewiesen werden, da Fruktose vom Fettgewebe insulinunabhängig aufgenommen und zur

Synthese von Triglyzeriden herangezogen wird. Nach Insulinzufuhr kam es sowohl bei den streptozotozindiabetischen als auch bei den mit Antiinsulinserum behandelten Ratten zu einer signifikanten Steigerung der Einlagerung von ^{14}C aus ^{14}C-Xylit bzw. ^{14}C-Sorbit in die Lipide des Fettgewebes.

Aus ihren Untersuchungen leiten Keller und Froesch ab, daß zwar die Umwandlung der Nichtglukosekohlenhydrate in Glukose und auch die Glykogenspeicherung in der Leber insulinunabhängig ist, daß aber nach Abgabe der Glukose aus der Leber an das Blut und anschließendem Transport zu den peripheren Organen dort die Anwesenheit von Insulin für die Verstoffwechslung, d.h. den Transport in die Zellen, notwendig sei. Nur die Fruktose stellt eine gewisse Ausnahme dar; sie wird vom Fettgewebe insulinunabhängig aufgenommen, oxydiert bzw. zur Triglyzeridsynthese herangezogen.

Da also die Glukoseersatzzucker nur in der Leber insulinunabhängig verwertet werden, beim Metabolismus in der Peripherie jedoch keinen Vorteil gegenüber Glukose zeigten, ist nach Ansicht von Keller und Froesch die Zufuhr von Fruktose, Xylit bzw. Sorbit überflüssig. Ihrer Ansicht nach ist die Glukose das "ideale Kohlenhydrat" für die parenterale Ernährung (Keller und Froesch 1972):

- Glukose wird von allen Zellen metabolisiert
- Glukosezufuhren stimulieren die Freisetzung des anabol wirkenden Insulins
- Postoperative bzw. posttraumatische Glukoseverwertungsstörungen können durch Insulingaben beherrscht werden.

Die Verfechter der Nichtglukosekohlenhydrate wenden ein, daß eine bei alleiniger Zufuhr von Glukose notwendige intermittierende Insulinzufuhr zur Beherrschung hyperglykämischer Zustände in der posttraumatischen Phase aus immunologischen Gründen abzulehnen sei. Dieses exogen zugeführte Insulin würde, da es antigene Eigenschaften besitze, eine Antikörperbildung hervorrufen. Bei Patienten, die ein solches Glukose-Insulin-Regimen erhalten hätten, bestünde bei einem im weiteren Lebensverlauf

auftretendem Diabetes,der eine Insulintherapie notwendig mache, die Gefahr einer antikörperbedingten Insulinresistenz (Förster et al. 1973/74,Förster 1975,Ahnefeld et al. 1975).Allerdings wird diese Gefahr einer später möglicherweise auftretenden antikörperbedingten Insulinresistenz unterschiedlich bewertet: "Gegen die Anwendung exogenen Insulins haben wir keine großen Bedenken.Der Einwand der Insulinantikörperbildung hat seit der Einführung neuer weniger antigener Insuline an Gewicht verloren." (zit. nach Göschke und Leutenegger 1975).Ein weiterer Einwand,der gegen die kombinierte Glukose-Insulinzufuhr vorgebracht wird,ist die Notwendigkeit der engmaschigen Blutzuckerkontrollen bei einem solchen Infusionsregimen,um Hypoglykämien rechtzeitig zu erkennen (Ahnefeld et al. 1975).Daneben wird befürchtet,daß die ohnehin instabile Stoffwechsellage Traumatisierter durch eine Glukose-Insulinzufuhr noch weiter gestört wird (Förster et al. 1978).Demgegenüber vertritt Heuckenkamp (1978) die Auffassung,daß es für ein Routinelabor einfacher sei,Veränderungen der Blutglukosespiegel zu erfassen,als die möglichen biochemischen Abweichungen bei Infusion von Nichtglukosestoffen.

Den Hauptgrund,der gegen die Glukosezufuhr mit intermittierenden Insulingaben spricht,sehen die Protagonisten der Kohlenhydratmischungen im Entstehungsmechanismus der postoperativen Glukoseverwertungsstörung.Eine Insulinzufuhr zur Behebung postoperativer Glukoseverwertungsstörungen stelle keine "kausale Therapie" dar,da die Ursache der posttraumatischen Glukoseverwertungsstörungen nicht ein Insulinmangel,d.h. eine verminderte Insulinsekretion,sondern eine Insulinresistenz sei (Geser 1973/74,Förster et al. 1978).

Das Argument,Nichtglukosekohlenhydrate würden "insulinunabhängig" verwertet,verliert allerdings an Gewicht,wenn man die Befunde von Leutenegger et al. (1977) heranzieht.In diesen Untersuchungen wurde gezeigt,daß selbst bei Zufuhr von Kohlenhydratmischungen zur Beherrschung hyperglykämischer Situationen Insulin verabreicht werden mußte.Zwar mußte bei einer gleichhohen Zufuhr von Glukose im posttraumatischen Verlauf

häufiger Insulin verabreicht werden als bei Infusion von Kohlehydratmischungen,doch wird aus diesen Untersuchungen deutlich, daß die Behauptung,die Zufuhr von Kohlenhydratmischungen mache eine Verabreichung von Insulin überflüssig,für die posttraumatische Phase nicht aufrecht erhalten werden kann.

2.3.2.3. Verbesserung der Glukoseverwertung

Ein weiteres Argument,das für die Anwendung der Nichtglukosekohlenhydrate in der parenteralen Ernährung von "Streßpatienten" angeführt wird,ist die Verbesserung der Glukoseverwertung durch die zugeführten Glukoseersatzzucker.Zeichen einer verminderten Glukoseverwertung in der postoperativen Phase sind die Hyperglykämie und die Glukosurie.Letzteres ist gleichbedeutend mit hohen Energieverlusten im Urin.

Die Blutglukosehomöostase wird zum einen reguliert durch das zentrale Stoffwechselorgan Leber,zum anderen durch die peripheren Organe.Glukoseverwertungsstörungen können also grundsätzlich durch zwei verschiedene Mechanismen zustande kommen:

a) durch eine "hepatische Fehlregulation" (Förster 1973)
b) durch Verwertungsstörungen in der Peripherie.

Unter diesen "hepatischen Fehlregulationen" versteht Förster die Unfähigkeit der Leber,in Streßsituationen weiterhin als ein die Glukosehomöostase regulierendes Organ zu fungieren. Unter normalen Umständen wird bei bestimmten Glukosekonzentrationen im portalen Blut über die Insulinwirkung aus der Leber ein Organ der Glukoseaufnahme,der Glykolyse und Glykogenspeicherung.In seinen schon erwähnten Versuchen an isolierten Rattenlebern konnte Förster zeigen,daß selbst bei sehr hohen Glukosekonzentrationen im Perfusionsmedium keine Glukoseaufnahme durch die Leber erfolgte (Förster 1972).

Auch die Untersuchungen anderer Autorengruppen verdeutlichen, daß die Leber bei den postoperativ auftretenden Stoffwechselstörungen eine dominierende Rolle spielt (Gump et al. 1974, 1975,Long et al. 1976 a).Es wurde nachgewiesen,daß bei septischen operierten Patienten die Glukoseabgabe der Leber trotz Zufuhr von Glukosemengen,die bei Gesunden die Glukoseabgabe

der Leber hemmen,nicht gestoppt werden konnte.Dabei war interessant,daß die Sekretion von Insulin in die Vena portae bei den Operierten sehr viel höher lag als bei Gesunden.Auf nähere Einzelheiten wird weiter unten eingegangen.

Diese Befunde könnten den Befürwortern der Glukoseaustauschstoffe als Argument gegen die alleinige Zufuhr von Glukose im Rahmen der postoperativen parenteralen Ernährung dienen.In der Tat führt die parenterale Zufuhr von Glukoseersatzzuckern zu niedrigeren Blutglukoseanstiegen als die Zufuhr gleicher Glukosemengen.

Fruktoseinfusionen zwischen 0,25 g/kg/h und 0,75 g/kg/h über 6 h hatten bei Gesunden keinen Einfluß auf die Veränderung des Blutglukosespiegels bei Stoffwechselgesunden.Xylitinfusionen in Höhe von 0,125 g/kg/h und 0,25 g/kg/h bewirkten sogar eine deutliche Senkung des Blutglukosespiegels.Hingegen führten Glukoseinfusionen in Höhe von 0,75 g/kg/h nach 2 h zu Glukosekonzentrationen von 220 mg/100 ml und im weiteren Verlauf zu einer Einstellung eines steady states im hyperglykämischen Bereich (160 mg/100 ml).Eine Mischung aus Fruktose,Xylit und Glukose (2:1:1) in Höhe von 0,5 g/kg/h führte zu niedrigeren Blutglukosespiegeln,als die alleinige Glukoseverabreichung in gleicher Dosierung,wie sie in der Mischlösung vorhanden war (Berg et al. 1973).Im Prinzip konnten diese Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Blutglukosekonzentration nach Infusion von Nichtglukosekohlenhydraten auch von anderen Autoren gemacht werden (Förster und Zagel 1974,Berg et al. 1974,Rowlands et al. 1976).Die niedrigsten Glukoseanstiege wurden jeweils nach parenteraler Zufuhr von Xylit beobachtet (Förster et al. 1974). Nur Sahebjami und Scalettar (1971) berichten,daß bei ihren Versuchen an Stoffwechselgesunden unter Fruktoseinfusionen in Höhe von 0,5 g/kg/h die Blutglukosekonzentrationen von 100 mg/ 100 ml auf 220 mg/100 ml anstiegen.Daneben zeigen auch neuere Untersuchungen,daß die kombinierte Zufuhr von Glukose und Glukoseersatzzuckern (Glukose:Fruktose:Xylit=2:2:1,Zufuhrrate 0,5 g/kg/h) zu einer Verbesserung der Glukoseverwertung führen (Berg und Matzkies 1976).Ähnliche Befunde hinsichtlich der Beeinflussung der Blutglukosekonzentration durch Glukose-,Fruk-

tose- bzw. Sorbitinfusionen (0,5 g/kg/h) in der prä- und postoperativen Phase konnten auch von Rowlands et al. (1976) erhoben werden.

Interessanter als diese Beobachtungen bei Stoffwechselgesunden sind die Glukosekonzentrationen nach Zufuhr von einzelnen Nichtglukosekohlenhydraten bzw. deren Mischung mit Glukose in der postoperativen Phase. So hatten Fruktoseinfusionen von 0,5 g/kg/h über 72 h bei Intensivpatienten Anstiege der Blutglukosekonzentration von 130 mg/100 ml auf 150-160 mg/100 ml zur Folge. Bei gesunden Vergleichspersonen hatte dagegen die gleiche Fruktosezufuhr keinen Einfluß auf die Nüchternglukosekonzentration (Förster et al. 1976). Bickel et al. (1975) beobachteten bei Zufuhr von 0,5 g/kg/h Glukose in der postoperativen Phase eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration von 140 mg/100 ml auf Werte, die im Mittel bei 250 mg/100 ml lagen. Gleichhohe Fruktosemengen führten dagegen zu sehr viel niedrigeren Anstiegen auf 160-180 mg/100 ml, Xylitinfusionen in gleicher Dosierung verursachten, ebenso wie bei Stoffwechselgesunden, die niedrigsten Glukoseanstiege im Blut. Prinzipiell die gleichen Ergebnisse über die Verwertung parenteral zugeführter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase hatten auch frühere Untersuchungen dieser Autoren gebracht (Bickel et al. 1973). Bei diesen Stoffwechseluntersuchungen konnten hinsichtlich der Schwere der Glukoseverwertungsstörungen 2 Patientengruppen unterschieden werden. Bei den Patienten mit den leichteren Verwertungsstörungen bewirkten Glukoseinfusionen von 0,5 g/kg/h Glukoseanstiege von 130 mg/100 ml auf 220 mg/100 ml, gleichhohe Fruktosezufuhren dagegen einen nichtsignifikanten Anstieg auf 140 mg/100 ml, während Xylitinfusionen keinen Einfluß auf die Glukosekonzentration im Blut hatten. Gleichzeitig blieben die jeweiligen Kohlenhydratspiegel während der Infusionsperiode relativ konstant. In der zweiten Patientengruppe, die sich durch die wesentlich stärker ausgeprägten Glukoseverwertungsstörungen auszeichnete, führten die selben Glukosezufuhren wie in der ersten Gruppe zu wesentlich höheren Anstiegen der Glukosekonzentrationen (von 130 mg/100 ml auf 300 mg/100ml).

Fruktoseinfusionen verursachten dagegen nur Anstiege auf 160 mg/100 ml,während Xylitinfusionen auch bei dieser Gruppe keine Steigerung der Glukosekonzentration im Blut hervorrief.Allerdings stellten sich bei dieser Xylitzufuhr in Höhe von 0,5 g/kg/h während der Infusionsperiode keine konstanten Xylitspiegel im Blut ein;die Xylitkonzentration stieg während der gesamten Infusionsdauer an.Dies spricht für eine neben der Glukoseverwertungsstörung bestehende ausgeprägte Xylitverwertungsstörung,für die auch die relativ hohen Xylitverluste im Urin kennzeichnend waren.

Auch Förster et al. (1978) konnten bei polytraumatisierten Patienten unterschiedliche Grade der Glukosestoffwechselstörungen differenzieren.Ein Teil der Patienten zeigte bei Infusion von Glukose,Sorbit bzw. Fruktose (Zufuhrrate 0,5 g/kg/h) hinsichtlich der Blutglukosespiegel ein Verhalten,wie es weiter oben bei Stoffwechselgesunden beschrieben worden ist.Ein anderer Teil allerdings reagierte sowohl nach Infusion von Glukose als auch von Glukoseersatzzuckern mit deutlichen Anstiegen der Blutglukosekonzentrationen und gleichzeitig unterschiedlich stark erhöhten Seruminsulinspiegeln.Die Autoren vermuten,daß die gesteigerte Insulinsekretion nicht durch die Glukoseersatzstoffe selbst hervorgerufen wurden.Vielmehr seien diese erhöhten Insulinspiegel Folge des Anstiegs der Blutglukosekonzentration,wobei die Glukose der Neusynthese aus den Ersatzzuckern entstammt.

Peitsch und Mitarbeiter (1978) verzeichneten bei Operierten mit vollständiger parenteraler Ernährung (L-AS + 360 g Kohlenhydrate/Tag in Form einer Mischung Fruktose:Glukose:Xylit = 2:1:1) Glukosekonzentrationsanstiege von 91,8$\pm$ 6,98 mg/100 ml präoperativ auf 187,8$\pm$18,77 mg/100 ml am 2. postoperativen Tag.Während des weiteren postoperativen Verlaufs sanken die Glukosespiegel auf 138,3$\pm$8,07 mg/100 ml (7. postop. Tag).Bei septischen Komplikationen kam es hingegen zu plötzlichen Glukoseanstiegen,die allerdings nach Beseitigung jener Zustände wieder zurückgingen.

Daß die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate ab-

hängig ist von der Art und Schwere eines operativen Ein-Eingriffs,wird durch die Arbeit von Stephan und Herold (1979) erhärtet.Patienten mit Gastrektomie,Pankreasresektionen und Schädeltrepanationen wurden postoperativ parenteral ernährt (Infusionsregimen siehe Tabelle).

Untersuchte Patienten	Zufuhrrate in g/kg KG/h
Chirurgische Patienten (Magenresektion, Pankreasresektion)	Glukose 0,20±0,05 bzw. Fruktose 0,15 L-AS 1,5
Neurochirurgische Patienten (Trepanation wegen Hirntumor bzw. wegen Komplikationen nach Schädel-Trauma)	Glukose 0,15±0,005 bzw. Fruktose 0,12 L-AS 1,5

Patienten nach Pankreasresektionen hatten deutlich stärkere und anhaltendere Blutglukoseanstiege als Patienten nach Magenresektion und Trepanation.

Die Kohlenhydratverwertung (definiert als Differenz der pro Tag zugeführten und im Urin ausgeschiedenen Glukose bzw. Fruktose) differierte in Abhängigkeit vom Operationstrauma.Die Glukoseverwertung am Operationstag war am niedrigsten bei Patienten mit Pankreasoperationen (71 % Glukoseverwertung),am höchsten bei Patienten mit Trepanation wegen der Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas (96 %).Mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Operation verbesserte sich die Glukoseverwertung.So lag sie bei den Magenresezierten am 1.-2. postoperativen Tag bei 94-95 %,um dann zwischen dem 3.-10. postoperativen Tag einen Wert von 97-98 % zu erreichen.Nach Pankreasresektion steigerte sich die Glukoseverwertung am 1.-2. postop. Tag auf 94-95 %,anschließend auf 96-97 %,wobei allerdings starke Schwankungen zu verzeichnen waren.Die Glukoseverwertung stieg bei Patienten mit Schädeltrepanation von 95 % am 1. postop. Tag auf Werte zwi-

schen 93-97 % bis zum 6. postop. Tag an.

Die Fruktoseverwertung war durchweg von Anfang an höher als die Glukoseverwertung.Nach Magenresektionen lag sie am Operationstag bereits bei 97 % und verbesserte sich auf 98 % vom 2.-6. bzw. auf 99 % am 7.-11. postop. Tag.Bei Pankreasresezierten stieg die Fruktoseverwertung von 97 % (Operationstag) auf 99 % am 7. postop. Tag.Bei Hirntumortrepanation war am Operationstag die niedrigste Fruktoseverwertung zu verzeichnen (95 %).Sie stieg dann aber auf Werte zwischen 98-99 % am 3.-5. postoperativen Tag.

Peter und Mitarbeiter (1975) beobachteten bei einer 4tägigen vollständigen parenteralen Ernährung Operierter mit Aminosäuren und einer Glukose-Fruktose-Xylit-Kombinationslösung (Mischungsverhältnis 1:1:1,Zufuhrrate 0,36 g/kg/h) nur am Operationstag deutlich erhöhte Glukosespiegel (200 mg/100 ml).Diese fielen in den folgenden Tagen auf Werte,die im Mittel bei 130 mg/100 ml lagen.Gleichzeitig blieben auch die Konzentrationen von Fruktose bzw. Xylit im Blut nahezu konstant.Die gleichen Ergebnisse konnten Dutz und Mitarbeiter (1976) bei Magenoperierten unter einem identischen Infusionsregimen erzielen. Leutenegger und Mitarbeiter (1977) berichteten über die vollständige parenterale Ernährung Operierter,die neben Aminosäurenlösungen entweder Glukose oder eine Kohlenhydratmischung (Fruktose:Glukose:Xylit=2:1:1) mit einer jeweiligen Gesamtzufuhr von 600 g/Tag erhielten.Die Plasmaglukosespiegel der Patienten,die die Kohlenhydratmischung erhielten,waren während der 4tägigen Versuchsperiode signifikant niedriger als bei den Patienten mit Glukosezufuhr.

Wie ist nun der Mechanismus dieses relativ geringen Glukosekonzentrationsanstiegs im Blut nach Zufuhr von einzelnen Glukoseersatzzuckern bzw. deren Mischung mit Glukose zu erklären?

Nach Förster sind dafür sowohl die Beeinflussung des Leberstoffwechsels als auch die Erhöhung der Insulinwirksamkeit in der Peripherie verantwortlich.Die Nichtglukosekohlenhydrate werden hauptsächlich in der Leber umgesetzt,wobei aus ihnen insulinunabhängig Glukose gebildet wird.Ein Teil dieser Glu-

kose wird,ebenfalls insulinunabhängig,zu Glykogen aufgebaut. Aus diesen Glykogendepots werde nun Glukose "protrahiert" freigesetzt und führe dadurch zu den oben beschriebenen niedrigen Glukoseanstiegen im Blut.Dieser Mechanismus wird von Förster als "Windkesselfunktion" der Leber bezeichnet (Förster et al. 1973/74).

Auf der anderen Seite konnten Hultmann und Mitarbeiter (1974) zeigen,daß beim Menschen nur die Infusion von Glukose und Fruktose zu einem Anstieg des Leberglykogengehaltes führte.Dabei war der Glykogengehalt der menschlichen Leber nach Infusion gleicher Kohlenhydratmengen (1 g/kg KG über 4 h) bei Zufuhr von Fruktose sehr viel höher als bei Glukose.Xylit- und Sorbitinfusionen in der angegebenen Zufuhrrate bewirkten hingegen keine Zunahme des Leberglykogengehaltes.Somit ist zumindest für Xylit die "Windkesselfunktion" der menschlichen Leber fraglich.

Der zweite Mechanismus,der für die niedrigen Glukosespiegel nach Infusion von Glukoseersatzzuckern verantwortlich gemacht wird,ist eine gesteigerte periphere Glukoseverwertung.Diese wäre einmal durch eine Erhöhung der Insulinsekretion nach Infusion von Glukoseersatzzuckern zu erklären.Eine Steigerung der Insulinsekretion nach Infusion von Glukoseaustauschstoffen konnte von Förster jedoch nur bei hohen Xylitgaben (1,5 g/kg in 15 min.=6 g/kg/h) beobachtet werden (Förster et al. 1973/74).Daher scheidet seiner Meinung nach dieser durch Insulin vermittelte Mechanismus der Steigerung der peripheren Glukoseverwertung aus.

Auf der anderen Seite konnten Berg und Matzkies (1976,1978) nach Infusion einer Kohlenhydratkombinationslösung einen im Vergleich zum Glukosespiegel erhöhten Insulinspiegel beobachten.Bei Stoffwechselgesunden,bei denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden,ist daher eine Mitbeteiligung des Insulins an der Verbesserung der Glukoseverwertung zu diskutieren.Rowlands et al. (1976) wiesen nach,daß präoperativ nur Glukose, nicht jedoch Fruktose- bzw. Sorbitinfusionen zu einer Steigerung der Insulinsekretion führten.Postoperativ kam es hingegen

bei allen drei Kohlenhydraten zu einer signifikanten Erhöhung der Insulinsekretion.Diese Erscheinung beobachteten auch Förster et al. (1978) bei einem Teil ihrer traumatisierten Patienten.

Leutenegger und Mitarbeiter (1977) konnten bei jeweils gleicher Infusionsrate keinen signifikanten Unterschied zwischen Insulinsekretion bei Zufuhr von Glukose bzw. Kohlenhydratmischung feststellen.

Nach Auffassung der Verfechter der Glukoseersatzzucker (Förster et al. 1973/74) beruht jedoch die Steigerung der peripheren Glukoseverwertung auf einer Erhöhung der peripheren Insulinwirksamkeit.Der zugrunde liegende Mechanismus wurde von Randle als "Glucose-Fatty-Acid Cycle" bezeichnet (Randle et al. 1963).

Bei einer erhöhten Lipolyse der Triglyzeride in Muskel- und Fettgewebe werden im Muskel (und auch im Gehirn) bevorzugt freie Fettsäuren (bzw. Ketokörper) zur Energiegewinnung herangezogen,während der Glukosemetabolismus vermindert wird.Ein erhöhter Blutspiegel an freien Fettsäuren und Ketokörpern führt zu einer Verminderung der Glukoseaufnahme in die Muskelzelle aufgrund einer durch diese erhöhten Konzentrationen an freien Fettsäuren (FFS) und Ketokörpern hervorgerufenen Insulinresistenz.

In der Tat konnte Förster (Förster und Zagel 1974,Förster et al. 1974) unter intravenöser Zufuhr von Glukose,Fruktose bzw. Xylit und deren Mischungen bei Stoffwechselgesunden einen Abfall der freien Fettsäuren beobachten.Der zugrunde liegende Mechanismus des Absinkens der freien Fettsäuren während der Infusion von Nichtglukosekohlenhydraten ist nicht geklärt.Nach Förster beruht dieser Mechanismus nicht auf einer durch Insulin hervorgerufenen Hemmung der Lipolyse bzw. Erhöhung der Veresterung der FFS im peripheren Fettgewebe,sondern auf einer direkten Beeinflussung des Fettstoffwechsels in der Leber durch die NGK (Förster et al. 1974,Förster 1975).Neben der Verminderung der Konzentration der FFS im Blut führt die parenterale Verabreichung von Nichtglukosekohlenhydraten bzw.

ihren Mischungen mit Glukose auch zu einer Einschränkung der Ketogenese.Berg und Matzkies (1976) konnten durch parenterale Zufuhr einer Kohlenhydratmischlösung (Fruktose:Glukose:Xylit= 2:2:1,Zufuhrrate 0,5 g/kg/h) bei Stoffwechselgesunden eine signifikante Senkung der Ketokörperkonzentration erreichen. Diese antiketogene Wirkung von Kohlenhydratmischungen bei Gesunden ist auch während gleichzeitiger Infusion von Fettemulsionen nachweisbar (Berg und Matzkies 1978).

Daß diese Beeinflussung der Konzentration der freien Fettsäuren und Ketokörper durch NGK auch für Operierte zutrifft,zeigen die Untersuchungen von Peter et al. (1975) bei magenresezierten Patienten.Bei diesen kam es unter der Zufuhr einer Glukose-Fruktose-Xylitkombination (1:1:1,Zufuhrrate 0,36 g/kg/h) und L-Aminosäuren (80 g/Tag;Aminomel LX 8 salvia) zu einem signifikanten Abfall der freien Fettsäuren und zu einer deutlichen Konzentrationsabnahme der Ketokörper im Blut.

Diese Ergebnisse konnten auch von Dutz et al. (1976) bestätigt werden.Da in dieser Arbeit jedoch keine Angaben über die Insulinsekretion gemacht werden,kann nicht beurteilt werden, ob die Verminderung von Lipolyse und Ketogenese durch eine erhöhte Insulinsekretion bewirkt werden.

Aufschluß geben die vergleichenden Untersuchungen von Leutenegger et al. (1977).Sowohl bei den Patienten mit Kohlenhydratmischlösung als auch bei den Patienten mit Glukosezufuhr waren die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma gleich.Da beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Insulinsekretion hatten,kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch bei Kohlenhydratmischlösungen eine insulinvermittelte Verminderung der Lipolyse stattfindet.

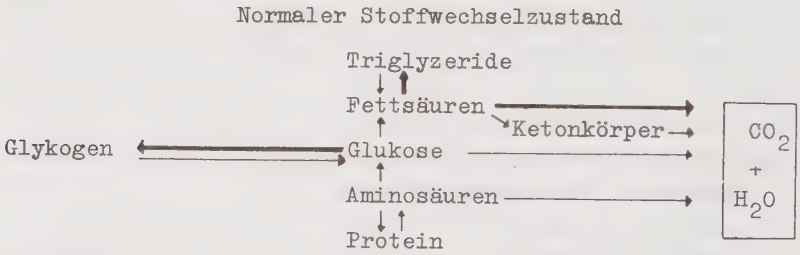
Von den Verfechtern der Kohlenhydratmischlösungen wird folgende Hypothese zur Erklärung der verbesserten Glukosetoleranz bei kombinierter Zufuhr von Glukose und deren Ersatzzuckern aufgestellt (Förster et al. 1973/74,1974,Förster und Hoffmann 1973/74,Förster 1975).Durch eine Verminderung der Konzentration der freien Fettsäuren und Ketokörpern im Blut, würde die periphere Insulinresistenz z.T. herabgesetzt,so daß

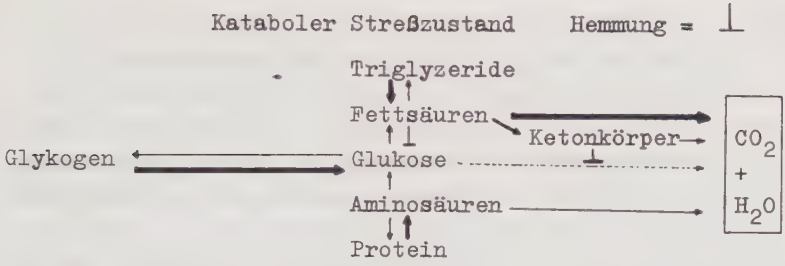
genügend Glukose in die peripheren Zellen einströmen kann. Gleichzeitig würde der Glukosenachschub durch die protrahierte Freisetzung der Glukose aus den Glykogendepots der Leber gewährleiste,die sich dort bei Zufuhr der Nichtglukosekohlenhydrate insulinunabhängig gebildet hätten.Somit würde einerseits der Blutglukosespiegel niedrig erhalten,was zur Vermeidung des hyperosmolaren nichtketotischen Komas beiträgt,andererseits würden die peripheren Organe mit genügend Energie versorgt,was u.a. eine Verringerung der Proteinkatabolie zur Folge habe (siehe Schema).

Es stellt sich hierbei natürlich die Frage,ob eine solche Senkung der Konzentration der freien Fettsäuren und Ketokörper sinnvoll ist.Diese Substanzen stellen wesentliche insulinunabhängig verwertbare Energiedonatoren für die Muskulatur dar. Daneben sind die Ketokörper Energielieferanten für das Gehirn. Bei Reduktion der Produktion dieser beiden Stoffwechselprodukte durch Zufuhr von Kohlenhydratmischungen verringert man gleichzeitig auch das Energiesubstratangebot.Es gibt eine Reihe von Befunden,die zeigen,daß bei posttraumatischer initialer Hyperketonämie eine Reduktion des Proteinkatabolismus stattfindet (Smith et al. 1975,Williamson et al. 1977).

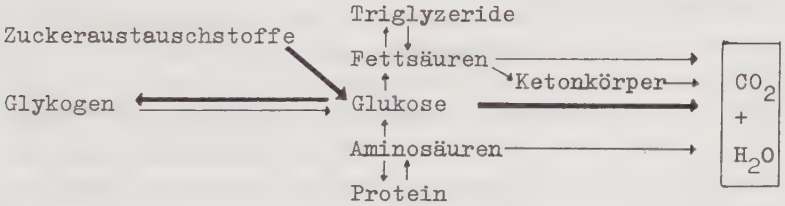
Untersuchungen von Sherwin et al.(1975) zufolge bewirken Infusionen von Ketokörpern (Na-DL-Beta-Hydroxybutyrat) bei fastenden Probanden eine Abnahme der Proteinkatabolie.

Veränderungen des Metabolismus im Streßzustand





Kataboler Streßzustand und Zuckeraustauschstoffe



(Förster 1975)

2.3.2.4. Stickstoffsparender Effekt

Ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung der Effektivität einer Zufuhr von Kohlenhydraten im Rahmen einer vollständigen intravenösen Ernährung ist die Auswirkung auf den Proteinhaushalt. Es ist zweifellos demjenigen Kohlenhydrat der Vorzug zu geben, welches bei möglichst geringen Nebenwirkungen die größte proteinsparende bzw. proteinanabole Wirkung besitzt. Ein Kennzeichen der katabolen Situation nach Traumen ist der relativ stärkere Konzentrationsanstieg von Glukagon gegenüber Insulin im Serum, d.h. ein niedriger I:G-Quotient. Umgekehrt gilt ein hoher I:G-Quotient als Charakteristikum anaboler Stoffwechselvorgänge (siehe Kapitel 2.5.). Geser und Mitarbeiter (1973/74) untersuchten bei Stoffwechselgesunden die Beeinflussung der I:G-Quotienten durch Zufuhr von L-Aminosäurenlösungen mit und ohne gleichzeitige Kohlenhydratzufuhr (Xylit:Sorbit=1:1 bzw.

Glukose).Bei alleiniger Zufuhr der Aminosäurenlösung konnten sie keinen Anstieg des I:G-Quotienten feststellen,während die gleichzeitige Zufuhr eines Xylit-Sorbit-Gemisches einen Anstieg des I:G-Quotienten auf ungefähr 14 hervorrief.Die höchsten I:G-Quotienten wurden jedoch mit der kombinierten Glukose-Aminosäureninfusion erzielt.An diesen Versuchen wird deutlich,daß zumindest bei Gesunden,die Glukose den Glukoseersatzzuckern im proteinanabolen Effekt überlegen ist.Dieser Befund kann nicht ohne weiteres auf die posttraumatische Phase übertragen werden.

Die Verfechter der Nichtglukosekohlenhydrate argumentieren, daß bei Glukoseverwertungsstörungen die Glukoseersatzzucker im Gegensatz zu Glukose insulinunabhängig in der Leber verwertet werden können.Damit sei gleichzeitig die Möglichkeit gegeben,daß die Leber einen Teil ihres Energiebedarfs aus der Verstoffwechslung der Nichtglukosekohlenhydrate deckt,so daß die Glukoneogenese aus Aminosäuren zur Befriedigung des Leberenergiestoffwechsels eingeschränkt und somit eine Verminderung der Proteinkatabolie erzielt würde (Förster et al. 1973/74,Förster und Hoffmann 1973/74,Förster 1975).Um diese These zu erhärten, müßten allerdings Untersuchungen durchgeführt werden,die der Versuchsanordnung der Gruppen um Long (Gump et al. 1974,1975, Long et al. 1976 a) oder Felig (Felig und Wahren 1971,Felig et al. 1969) entsprechen.Bei diesen Versuchen müßten,bei gleichzeitiger Infusion von Kohlenhydratmischungen,die arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen über der Leber bestimmt werden. Erst dann ließe sich abklären,ob durch Infusion von Nichtglukosekohlenhydraten tatsächlich eine Reduktion des Aminosäurenkatabolismus in der Leber und damit ein stickstoffsparender Effekt erzielt werden kann.

Die Frage,welches Kohlenhydrat bzw. welche Kohlenhydratkombination die größte N-sparende Wirkung besitzt,wird in den meisten neueren Veröffentlichungen über die vergleichenden Stoffwechselwirkungen bei parenteraler Zufuhr von Kohlenhydraten gar nicht (Bickel et al. 1973,Berg et al. 1973,1974,Förster et al. 1974,Förster und Zagel 1974,Heuckenkamp und Zöllner

1975,Wilhelm et al. 1974,Dutz et al. 1976,Stephan et al. 1977, Stephan und Herold 1979) oder nur sehr "stiefmütterlich" behandelt (Halmagyi 1973/74,Bickel et al. 1975,Berg und Matzkies 1976,Leutenegger et al. 1977).

So beobachteten Berg und Matzkies (1976) während der Verabreichung einer Kohlenhydratkombinationslösung (Glukose:Fruktose:Xylit=2:2:1) an Stoffwechselgesunden eine signifikante Verminderung der Harnstoffkonzentration im Serum,für die die Autoren jedoch keine Erklärung geben können.Möglicherweise spielt jedoch der unter diesem Infusionsregimen leicht erhöhte Insulinspiegel (Erhöhung von 6 mU/l auf 25 mU/l nach 12 h Infusion) eine Rolle.Insulin erhöht die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen der Muskulatur bzw. vermindert den Ausstrom und wirkt außerdem proteinanabol.

Da diese Untersuchung (und der Großteil der oben zitierten Untersuchungen) an Stoffwechselgesunden durchgeführt wurde,hat sie nur beschränkte Aussagekraft für die N-sparende Wirkung bei Traumatisierten bzw. Operierten.Interessant ist in diesem Zusammenhang eine vergleichende Untersuchung über die Stoffwechselwirkung von parenteral zugeführter Fruktose bei Gesunden und Intensivpatienten (Förster et al. 1976).

Während bei den Gesunden die Fruktoseinfusion eine Verringerung der Serumharnstoffkonzentration um 50 % verursachte,kam es bei den Intensivpatienten bei derselben Zufuhrrate (0,5 g/kg/h) nur zu einer sehr geringen Senkung der Harnstoffkonzentration im Serum,woraus ersichtlich wird,daß der N-sparende Effekt bei Gesunden größer ist als bei Traumatisierten.Leutenegger et al. (1977) verzeichneten hinsichtlich der N-Bilanz keine Unterschiede zwischen den Patienten mit Glukosezufuhr und denjenigen mit Zufuhr einer Kohlenhydratmischung.Kult und Mitarbeiter (1975 a,b) konnten bei operierten Patienten zeigen,daß sich durch eine parenterale Ernährung mit einer L-Aminosäurenlösung (8 essentielle Aminosäuren + L-Histidin; 17,25 g AS/Tag) und einer Kohlenhydratkombination (Fruktose: Glukose:Xylit=2:1:1;1650 Kcal/Tag) die Konzentration zahlreicher Plasmaproteine verbesserte.Durch die ausreichende Energie-

versorgung konnte eine Verminderung des Proteinkatabolismus und durch die Zufuhr der essentiellen Aminosäuren eine Reutilisation des Harnstoff-N zur Proteinbiosynthese erzielt werden.

Peitsch und Mitarbeiter (1978) beobachteten bei Operierten, die mittels einer Aminosäurenlösung nach dem Kartoffel-Ei-Muster und einer Kohlenhydratmischung (Fruktose:Glukose:Xylit= 2:1:1) parenteral ernährt wurden,ausgeglichene bzw. leicht negative N-Bilanzen.

Auf der anderen Seite erzielten Eyrich et al. (1978) bei Intensivpatienten durch parenterale Ernährung mit 100 g AS einer bedarfsadaptierten AS-Lösung und einer Kohlenhydratmischung Fruktose:Glukose:Xylit=2:1:1 (Zufuhrrate 0,3 g/kg KG/h) nur negative Bilanzen.Dies ist nach Ansicht der Autoren auf das zu niedrige Kalorienangebot (1800 Kcal/Tag) zurückzuführen.

Die Tatsache,daß trotz fast identischer N- und Kalorienzufuhr Peitsch und Eyrich zu unterschiedlichen N-Bilanzergebnissen kommen,kann einmal an der Zusammensetzung der Aminosäurenlösung gelegen haben.Daneben ist aber auch der unterschiedliche Streßgrad bei den untersuchten Patientengruppen in Betracht zu ziehen.

Bei Verdopplung der Kohlenhydratzufuhr (Eyrich et al. 1978) wurden z.T. ausgeglichene N-Bilanzen erzielt.Trotz unauffälliger Serumkonzentrationen für Glukose,Fruktose und Xylit und gesteigerter Insulinspiegel wiesen einige Patienten unter diesem Infusionsregimen erhebliche Kohlenhydratverluste im Urin auf,wobei in der Hauptsache Glukose ausgeschieden wurde (Verlustquote 25-30 % der täglichen Zufuhr).Nach Ansicht von Eyrich et al. (1978) ist eine Deckung des Energiebedarfs mittels Kohlenhydratmischungen in der unmittelbaren posttraumatischen Periode nicht möglich.Vielmehr sollte ein Teil der Energiezufuhr in Form von Fettemulsionen erfolgen (siehe auch Kapitel 2.3.4.5).

2.3.3. Die kombinierte Zufuhr von Glukose und Insulin als Alternative zu der Infusion von Kohlenhydratmischungen

Zufuhr von Glukose

Hinton und Mitarbeiter (1971) führten aufgrund ihrer Befunde, daß bei schweren Verbrennungen und Schock die Insulinsekretion vermindert ist (Allison et al. 1968) und dadurch das Verhältnis zwischen katabol und anabol wirksamen Hormonen zugunsten der katabolen Hormone verschoben ist,bei Patienten mit schweren Verbrennungen eine parenterale Ernährung mit 50 % Glukoselösungen und Zufuhr von 200-600 i.U. Insulin pro Tag durch.Es konnte gezeigt werden,daß durch diese Infusionsregimen die Stickstoff- und Kaliumverluste im Urin,und damit die Proteinkatabolie,signifikant verringert werden konnte.

Haider und Mitarbeiter (1975 a) berichten über Erfolge bei 40 Patienten mit Schock (Polytrauma,Schädel-Hirn-Trauma,Verbrennungen etc.),bei denen eine parenterale Ernährung mit Glukose und Insulin,Aminosäurenlösungen und Fettemulsionen durchgeführt worden war.Aufgrund ihrer Untersuchungen kommen sie zu dem Ergebnis,daß durch eine Insulinzufuhr die Glukoseverwertungsstörung nach Schock behoben werden kann.Entsprechend der Verbesserung der Glukoseverwertung mit zunehmendem zeitlichem Abstand vom Eintritt des Schockgeschehens sollten die Insulinzufuhren vermindert werden.Sie empfehlen bei einer Glukosezufuhr zwischen 0,35 und 0,5 g/kg/h folgende Insulinzufuhren:

1. Tag 24 i.E. Insulin/50 g Glukose
2. Tag 20-22 i.E. Insulin/50 g Glukose
3.-5. Tag 18 i.E. Insulin/50 g Glukose
bis zur 2. Woche 12 i.E. Insulin/50 g Glukose

Auch andere Autoren konnten diese Abnahme des exogenen Insulinbedarfes mit zeitlichem Abstand vom Operationstrauma verifizieren (Stephan et al. 1977,Stephan und Herold 1979).Die nach unterschiedlichen Operationen erforderlichen Altinsulindosen/100 g Glukose werden von Stephan und Herold (1979) wie folgt angegeben:

Operation	Altinsulin E./100 g Glukose
Magenresektion	Operationstag 43 E. 1. postoperativer Tag 34 E. 8.-10. postop. Tag 18-21 E.
Hirntumortrepanation	Operationstag 42 E. 6. postop. Tag 21 E.
Pankreasresektion	maximal 46 E. am 1. postop. Tag sehr stark schwankender Insulinbedarf während der folgenden postoperativen Phase 10. postop. Tag 25 E.

Trotz sehr hoher Blutzucker-Konzentrationen (bis zu 500 mg %), die Haider et al.(1975 a) bei hohen Glukosezufuhren beobachtete,berichten die Autoren nichts über das Auftreten eines hyperosmolaren hyperglykämischen nichtketotischen Komas.

Auf diese Gefahr machen einige Autoren aus den USA aufmerksam (Dudrick et al. 1972,Kukral 1975).Dieses hyperosmolare hyperglykämische Koma tritt bei hohen Glukosezufuhren und gleichzeitig bestehender Glukoseverwertungsstörung auf (nach Schock,Operationen,Traumen).In solchen Situationen kommt es zu hohen Anstiegen der Blutzuckerkonzentrationen und zu einer Glukosurie, deren Folge bei längerem Anhalten jenes hyperosmolare nichtketotische Koma ist.Nach Meinung Dudricks läßt sich diese Komplikation durch Gabe von Insulin vermeiden,wobei sich die Dosierung nach der Glukoseausscheidung im Urin und der Blutglukosekonzentration zu richten habe.

Zur Vermeidung reaktiver hyperglykämischer Zustände mit Schädigung des Zentralnervensystems bei plötzlichem Absetzen der hohen Glukosezufuhr empfiehlt Dudrick,nach Infusionsende eine isotone Glukoselösung über 6 h zuzuführen (Dudrick et al. 1972).

Loirat und Mitarbeiter (1975) konnten bei operierten Patienten durch Infusion von Aminosäuren in Form von Proteinhydroly-

saten und hohen Glukosezufuhren positive N-Bilanzen erzielen.
Da bis zum Abschluß dieser Arbeit in den USA die Fettemulsionen erst kurze Zeit für den freien Gebrauch zur Verfügung standen (siehe Long et al. 1977 a),waren Glukoselösungen die einzige Nichtproteinkalorienquelle (Caldwell et al. 1977,Long et al. 1976 b,Rutten et al. 1975).

Dudrick et al. (1976) berichten über die guten Erfahrungen mit der kombinierten Zufuhr von Aminosäuren und Glukose bei der parenteralen Ernährung von Kindern.Auch bei Patienten mit Verbrennungen hat sich eine kombinierte Zufuhr von Aminosäuren und hochprozentigen Glukoselösungen allein oder in Kombination mit enteraler Nahrungszufuhr bewährt (Übersicht:Wilmore und Pruitt 1976).Zur Beherrschung hyperglykämischer Zustände wird bei Bedarf Insulin zugeführt (Caldwell et al. 1977, Long et al. 1977 a,Ghadimi et al. 1975).Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Long et al. (1977 a). Sie konnten bei Patienten mit katabolen Zuständen (Verbrennungen,Sepsis) nur dann die niedrigsten Harnstoff-N-Ausscheidungen ermitteln,wenn Glukose in Höhe des Ruheumsatzes zugeführt wurde.Eine zusätzliche Insulinverabreichung führte darüber hinaus zu einer weiteren Verminderung der Harnstoff-N-Ausscheidung.Daher empfehlen die Autoren eine Insulinzufuhr sowohl zur Vermeidung hyperglykämischer Zustände als auch zur Förderung der Proteinanabolie.

Die Suche nach dem geeigneten Kohlenhydrat bzw. einer geeigneten Mischung verschiedener Kohlenhydrate ist noch nicht abgeschlossen.So wurde überprüft,ob eventuell Maltose für die parenterale Ernährung geeignet sei.Wegen der geringen Umsatzkapazität und hoher renaler Verluste scheint dieses jedoch nicht der Fall zu sein (Förster et al. 1975).

Wretlind (1975) hält bei der parenteralen Ernährung Glukose für das "Kohlenhydrat der Wahl".Die Frage,ob Glukose allein oder in Kombination mit anderen Nichtglukosekohlenhydraten bei der posttraumatischen parenteralen Ernährung infundiert werden soll,ist aufgrund der vorliegenden Arbeiten nicht endgültig zu entscheiden.Bei Infusion der oben aufgeführten Kohlenhydrat-

mischungen sind Nebenwirkungen weitgehend vermeidbar. Nun ist aber die Vermeidung von Nebenwirkungen bei Zufuhr von Glukose in geeigneter Kombination mit Fruktose und Xylit noch keine Argument für eine Bevorzugung der Kohlenhydratkombinationen gegenüber der alleinigen Zufuhr von Glukose. Das Argument einer "insulinunabhängigen Verwertung" von Nichtglukosekohlenhydraten hat weitgehend an Bedeutung abgenommen. Dieses haben die vergleichenden Untersuchungen von Leutenegger et al. (1977) während der posttraumatischen Phase gezeigt. Auch bei Infusion von Nichtglukosekohlenhydraten kommt es, wenn auch seltener, zu hyperglykämischen Zuständen, die eine exogene Zufuhr von Insulin notwendig machen. Allerdings konnte in dieser Studie auch nachgewiesen werden, daß die kombinierte Zufuhr von Glukose, Fruktose und Xylit zu signifikant niedrigeren Glukosespiegeln im Blut führte als die alleinige Glukosezufuhr. Dieses Phänomen, dessen Entstehungsmechanismus noch weitgehend ungeklärt ist, spricht für die Verabreichung einer Kohlenhydratkombinationslösung bei Streßzuständen.

Auf der anderen Seite ist bis jetzt noch nicht überzeugend nachgewiesen worden, daß Kohlenhydratkombinationslösungen während der posttraumatischen Phase einen größeren proteinanabolen Effekt haben als die Glukose (eventuell kombiniert mit Insulin). Da das vorrangige Ziel einer parenteralen Ernährung Erwachsener in der Erhaltung der Proteinstrukturen und -funktionen liegt, müßten hierzu noch weitere vergleichende Studien bei Streßzuständen durchgeführt werden. Insbesondere müssen bei diesen Stoffwechseluntersuchungen die verschiedenen Schweregrade der Traumatisierung beachtet werden, wobei sich als Beurteilungskriterien des Streßgrades Ernährungszustand, N-Bilanz und hormonelle Umstellung anbieten.

2.3.4. Fettemulsionen bei der totalen parenteralen Ernährung

2.3.4.1. Zusammensetzung von Fettemulsionen

Als weitere Nichtproteinkalorienquelle bei einer parenteralen Ernährung sind die Fettemulsionen zu nennen. Zwei häufig

verwendete Fettlösungen sind das Intralipid und das Lipofundin S.Bei beiden Lösungen besteht die Triglyzeridkomponente aus Sojabohnenöl.Als Emulgator fungiert im Intralipid das Eilezithin,im Lipofundin S das Sojaphosphatid.Der dritte Anteil dieser Fettemulsionen dient zur Herstellung der Blutisotonie.Beim Lipofundin S wird Xylit,beim Intralipid Glyzerin verwandt.

	Intralipid 10 % (Vitrum)	Lipofundin S 10 % (Braun Melsungen)
Sojabohnenöl	100 g	100 g
Eilezithin	12 g	-
Sojaphosphatid	-	7,5 g
Glyzerin	25 g	-
Xylit	-	50 g
Aqua pro injectione	ad 1000 ml	ad 1000 ml

Die Fettpartikel einer 10 % Intralipid Emulsion haben die gleiche Größe wie normale Chylomikronen (Wretlind 1972).Gigon et al. (1966) bestimmten die Größe der Fetttröpfchen von Intralipid mit $1/3 - 2 \cdot 10^{-3}$ mm.

2.3.4.2. Fettemulsionen als Lieferanten von essentiellen Fettsäuren

Die wichtigste essentielle Fettsäure des menschlichen Organismus ist die Linolsäure.Aus dieser kann die Arachidonsäure durch Verlängerung der C-Kette und Einbau von zwei Doppelbindungen synthetisiert werden.Der Bedarf des menschlichen Organismus an essentiellen Fettsäuren wird in den Lehrbüchern mit 1-2 % der täglichen Gesamtkalorienzufuhr angegeben (Buddecke:Grundriss der Biochemie,3. neu bearbeitete Auflage;Berlin,New York 1973).

Die physiologische Bedeutung der essentiellen Fettsäuren(EFS) besteht darin,daß sie als Bestandteil von Phospholipiden am Aufbau der Membranstrukturen (Zellmembran,Mitochondrien etc.)

beteiligt sind.Daneben sind die essentiellen Fettsäuren Ausgangssubstanz für die Biosynthese der Prostaglandine.Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren führt im Tierversuch zu Dermatitis,Nierenschäden,Wachstumsstillstand und Veränderungen der Mitochondrienmembran.In der letzten Zeit konnte man bei der parenteralen Ernährung mit Glukose und Aminosäuren auch beim Menschen einen Teil dieser Befunde erheben.

Als biochemische Kriterien eines essentiellen Fettsäure-Mangels (EFS-Mangel) werden Veränderungen in der Zusammensetzung der Plasmalipide angesehen (Wene et al. 1975,Caldwell et al. 1972,Riella et al. 1975,Friedman et al. 1976 a,b,Troll und Rittmeyer 1973/74,Goodgame et al. 1978).

Dabei kommt es zu einem Abfall der Linolsäure,der Arachidonsäure und Dokohexaensäure.Gleichzeitig steigt die Konzentration von Eikosatriensäure,einer normalerweise nur in Spuren vorhandenen,ungesättigten Fettsäure.Diese wird vom Organismus aus der Ölsäure gebildet.Bei Anwesenheit der Linolsäure wird diese Reaktion jedoch kompetitiv gehemmt,so daß ihr Gehalt in den Plasmalipiden niedrig bleibt.

Ein weiteres Kriterium ist die Bestimmung des Trien/Tetraen-Quotienten der Kettenlänge C_{20}.Von Troll und Rittmeyer (1973/74) wurde er bei Gesunden mit 0,3 bestimmt.Ein Anstieg über 0,4 wird allgemein als EFS-Mangel gedeutet.

In einer neueren Veröffentlichung werden die oben angegebenen biochemischen Methoden zur Feststellung eines EFS-Mangels hinsichtlich ihrer Aussagekraft in Frage gestellt (Grünert et al. 1976).Den Untersuchungen dieser Autoren zufolge ist nur die Bestimmung der nichtveresterten freien Linolsäure im Blut als Beurteilungskriterium der endogenen Versorgung des Organismus mit EFS geeignet.Dagegen ist nach Ansicht der Autoren die Bestimmung des Linolsäureanteils an den Gesamtlipiden bzw. einzelner Lipidfraktionen des Serums ungeeignet zur Erfassung eines EFS-Mangels.Entsprechend des Konzentrationsverhaltens der nichtveresterten freien Linolsäure bei total parenteral ernährten Intensivpatienten (Zufuhr von Aminosäuren und Kohlenhydraten),reichen die aus dem Fettgewebe postoperativ freigesetzten

Mengen an essentiellen Fettsäuren zur Versorgung des Organismus für mehr als 20 Tage.

Neben den Veränderungen der biochemischen Parameter kommt es bei EFS-Mangel zu Hautveränderungen und bei Säuglingen zum Wachstumsstillstand (Caldwell et al. 1972,Riella et al. 1975, Friedman et al. 1976 b).Daneben konnte ein Abfall der Thrombozythenzahl,Wundheilungsstörungen (Caldwell et al. 1972),eine Störung der Thrombozythenfunktion und eine Reduktion des Linolsäurebestandes im Fettgewebe beobachtet werden (Friedman et al. 1976 b).Weiterhin sind Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung der Membranlipide von Erythrozyten beschrieben worden (Friedman et al. 1976 b).

Unter normalen oralen Ernährungsbedingungen ist das Auftreten eines Mangels an EFS so gut wie ausgeschlossen.Der gesunde Erwachsene hat neben der oral zugeführten Nahrung eine endogene Quelle für die essentiellen Fettsäuren,sein Fettgewebe.Der Linolsäuregehalt des Fettgewebes eines gesunden Probanden wurde von Wene mit 12 %,entsprechend 700 g Linolsäure,bestimmt.Diese Menge hätte bei normalem Bedarf und völligem Fehlen von Linolsäure in der Nahrung für mehr als 233 Tage gereicht (Wene et al. 1975).Mangelerscheinungen an essentiellen Fettsäuren können daher nur unter pathologischen Bedingungen oder bei bestimmten Ernährungsformen auftreten.

Wene et al. (1975) konnten bei gesunden Erwachsenen durch ununterbrochene Zufuhr von Glukose und Aminosäuren innerhalb von 14 Tagen einen Mangel von essentiellen Fettsäuren erzeugen,der sich in einem Abfall der Linolsäurekonzentration und Anstieg der Eikosatriensäure in den Plasmalipiden manifestierte.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde ein Gesunder nach folgendem Schema ernährt:10tägige,ununterbrochene,fettfreie Ernährung über eine Nasensonde (A);24stündige Fastenperiode (B); über 3 Tage fettfreie Ernährung,jedoch in 3 Portionen pro Tag (C);Repletionsperiode mit Linolsäure (D).

Während der Periode A kam es zu einem Abfall der Linolsäurekonzentration aller Lipidfraktionen des Plasmas und zu einem Anstieg der Eikosatriensäurekonzentration.Während der Periode B stieg die Linolsäurekonzentration,die Eikosatriensäurekonzen-

tration der Plasmalipide blieb jedoch unverändert.Im Zeitraum C kam es zu einer weiteren Normalisierung und nach der Repletionsperiode waren alle Werte normal.Für das Zustandekommen eines EFS-Mangels sind demnach erstens eine Zufuhr einer fettfreien Infusionslösung und zweitens die kontinuierliche Glukoseinfusion notwendig.Letzteres führt über einen Anstieg der Insulinsekretion zu einer Hemmung der Lipolyse und damit der Freisetzung der im Fettgewebe enthaltenen essentiellen Fettsäuren. Unter Fastenbedingungen (Periode B) bzw. bei portionierter Nahrungszufuhr (Periode C) war dagegen eine Lipolyse und Freisetzung der essentiellen Fettsäuren aus dem Fettgewebe möglich (Wene et al. 1975).

Befunde von Riella und Mitarbeitern (1975) bestätigen diesen Mechanismus.Bei 3 Patienten,die über längere Zeit intravenös mit einem fettfreien Infusionsregimen ernährt worden waren,kam es zu Hautveränderungen.Daneben wurden von den Autoren die oben geschilderten Veränderungen der Plasmalipide beobachtet.Diese pathologischen Befunde konnten durch eine Intralipidzufuhr von 500 ml/Tag innerhalb von 3 Wochen rückgängig gemacht werden.

Besonders Früh- und Neugeborene,die mit Glukose und Aminosäuren parenteral ernährt werden,sind hinsichtlich des Auftretens eines EFS-Mangels gefährdet.Dabei kann man folgende Entstehungsmechanismen diskutieren:

1. Gesteigerter Bedarf an essentiellen Fettsäuren infolge hoher Wachstumsraten.
2. Geringe Fettreserven bei Frühgeburten.
3. Hemmung der Freisetzung essentieller Fettsäuren aus dem Fettgewebe durch die infolge hoher Glukosezufuhr gehemmte Lipolyse.

Entsprechend dieser Häufung möglicher Entstehungsursachen gibt es gerade aus dem Bereich der Kinderheilkunde zahlreiche Berichte über das Auftreten eines EFS-Mangels (Caldwell et al. 1972,White et al. 1973,Friedman et al. 1976 a,b,Hirono et al. 1977).

Eine dritte Patientengruppe,die hinsichtlich der Entstehung eines Mangels an essentiellen Fettsäuren gefährdet ist,besteht

aus Patienten mit hyperkatabolen Zuständen.Troll und Rittmeyer (1973/74) fanden im Fettsäuremuster der Gesamtlipide von traumatisierten Patienten innerhalb der ersten 8 Tag einen sehr starken Abfall der Linolsäure und Arachidonsäure.Nach dem 4. posttraumatischen Tag kam es zu einem Anstieg der Eikosatriensäure.Gleichzeitig war der Trien/Tetraen-Quotient erhöht.Als mögliche Ursache diskutieren die Autoren einen gesteigerten Linolsäureumsatz,wobei die Linolsäure eventuell mit zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen wird.Durch Zufuhr von 500 ml Lipofundin S 10 % pro Tag konnte der Linolsäuremangel behoben werden.

Tempel und Mitarbeiter (1977) stellten bei Polytraumatisierten während der unmittelbaren posttraumatischen Phase einen starken Abfall der Linol- und Arachidonsäure in der Phospholipidfraktion fest.Bei einer parenteralen Ernährung mit Kohlenhydraten und Aminosäuren nahm die Konzentration der essentiellen Fettsäuren weiterhin ab,während die Zufuhr von 30-40 % der Kalorien in Form von Fettemulsionen diesen Abfall verhinderte.

Wilmore et al. (1973) beschrieben bei Verbrennungspatienten (parenterale Ernährung ohne Fettzufuhr) als Zeichen eines EFS-Mangels Veränderungen der Erythrozythenmembran.Die Analyse der aus diesen Membranen fraktionierten Phospholipide zeigte einen Abfall der ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure,Arachidonsäure, Dokohexaensäure) und einen relativen Anstieg der gesättigten Fettsäuren.Die Plasmalipide wiesen dagegen keine konstanten Unterschiede hinsichtlich der Fettsäurenzusammensetzung auf.Hingegen zeigten 3 Patienten,die wegen Fisteln des Magen-Darmtraktes länger als 1 Monat fettfrei parenteral ernährt worden waren,keine signifikanten Störungen im Fettsäuremuster der Erythrozythen- bzw. Plasmalipide.Daraus schließen die Autoren,daß ein Mangel an essentiellen Fettsäuren bevorzugt dann auftritt, wenn neben der Restriktion der exogenen Fettzufuhr die Fettsäureoxydation zur Deckung des Energiebedarfs sehr stark erhöht ist.Durch parenterale Zufuhr von Intralipid 10 % konnte der EFS-Mangel behoben werden (Wilmore et al. 1973).

Aufgrund der Messung des $^{14}CO_2$ Gehaltes in der Expirations-

luft bei Ratten,die auf parenteralem Wege Fettemulsionen mit verschiedenen radioaktiv markierten Fettsäuren erhalten hatten,konnte gezeigt werden,daß die Oxydationsrate von Linol- und Ölsäure signifikant höher ist als die von Palmitinsäure (Yokohama et al. 1976).Ob unter Streßbedingungen noch eine weitere Steigerung der Oxydationsrate der EFS stattfindet, kann aus diesem Experiment nicht abgeleitet werden.

Ein weiterer Faktor für die Entstehung eines Mangels an essentiellen Fettsäuren könnte natürlich auch in einem erhöhten Bedarf für die Synthese von neuen Membranstrukturen sein.Dies dürfte vor allem bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen der Fall sein,da hier sehr viel Gewebe neu synthetisiert werden muß.Der exakte Bedarf an essentiellen Fettsäuren bei Traumatisierten geht aus den Studien von Troll und Rittmeyer (1973/74) bzw. von Wilmore et al. (1973) nicht hervor.In einer anderen Studie bestimmten Troll und Bessert (1974) den täglichen Linolsäurebedarf bei schwerer Katabolie unter parenteralen Zufuhrbedingungen mit 12,5 g pro Tag.Er ist damit ungefähr doppelt so hoch wie der für Gesunde angegebene Bedarf (Wolfram 1974).Jeejeebhoy et al. (1976 b) kommen aufgrund von Beobachtungen bei totaler parenteraler Langzeiternährung zu dem Ergebnis,daß selbst bei Zufuhr von 7-10 % der Gesamtkalorien in Form von essentiellen Fettsäuren noch Symptome eines EFS-Mangels auftreten können.

Über eine weitere Therapiemöglichkeit eines EFS-Mangels berichten Press et al. (1974).Sie konnten diesen Mangel,der sich bei 3 Patienten in einer erhöhten Eikosatriensäurekonzentration bei gleichzeitig erniedrigter Linol- und Arachidonsäurekonzentration im Serumlezithin und in Hautveränderungen manifestierte,durch eine tägliche Applikation von 230 mg Sonnenblumenöl (=120 mg Linolsäure) auf die Haut beheben.Nach ihren Ergebnissen soll der tägliche Linolsäurebedarf eines Erwachsenen nur 2-3 mg/kg pro Tag betragen.Auch Friedman et al. (1976b) konnten bei Säuglingen einen EFS-Mangel durch Sonnenblumenölapplikation auf die Haut bessern.

Über den Linolsäurebedarf bei parenteraler Ernährung in der

Neugeborenenperiode,speziell in Abhängigkeit von Reife und Alter,liegen z.Z. noch keine Daten vor.Wretlind (1973) empfiehlt bei Kindern eine tägliche Linolsäurezufuhr von 3-4 % der Gesamtkalorienzahl,entsprechend 0,4 g Linolsäure/kg KG/Tag.

Da in den USA bis zum Abschluß dieser Arbeit Fettemulsionen für die parenterale Ernährung erst sehr kurze Zeit zur Verfügung standen,beschränken sich die Empfehlungen zur Vermeidung von Mangelzuständen an essentiellen Fettsäuren darauf,den Neugeborenen Plasma zu infundieren (Quinby et al. 1975).So führten Fox und Krasna (1973) 2 mal wöchentlich 10 ml Plasma/kg KG zu,in der Vorstellung,damit den Bedarf an EFS ihrer operierten Neugeborenen zu decken.Dudrick et al. (1976) berichten,daß durch Plasmazufuhr (2 mal 10 ml/kg KG) bei keinem ihrer 150 vollständig parenteral ernährten Kinder (i.v. Zufuhr von Aminosäuren+Glukose) ein EFS-Mangel aufgetreten sei.

Auf der anderen Seite konnten White et al. (1973) weder durch Blut- noch durch Plasmatransfusionen die Symptome des EFS-Mangels beheben.

2.3.4.3. Fettemulsionen als Energiedonatoren

Die zweite Funktion,die eine Fettemulsion im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung zu erfüllen hat,ist die Versorgung des Organismus mit Energie.Dabei bietet die Fettemulsion gegenüber einer Glukoselösung den Vorteil,daß in einem kleinen Lösungsvolumen große Energiemengen zugeführt werden können.Darüberhinaus sind Fettemulsionen blutisoton,d.h. sie können über eine periphere Vene zugeführt werden.Eine vollständige parenterale Ernährung über einen peripheren Zugang wird von vielen Autoren als erstrebenswert angesehen,da hierdurch die Komplikationen eines zentralen Venenkatheters,wie Thrombose,Sepsis etc.,weitgehend vermieden werden (Heird et al. 1972 a,Børresen und Knutrud 1973,O'Neill et al. 1974,Banister et al. 1975,Gazzaniga et al. 1975,Puri et al. 1975,Quinby et al. 1975,Freund und Luttwack 1976).

Speziell bei Früh- und Neugeborenen besteht wegen der noch nicht voll ausgereiften Nierenfunktion bei der Zufuhr hochpro-

zentiger Glukoselösungen die Gefahr einer osmotischen Diurese. Um dieser Gefahr zu entgehen,wird vor allem von den Pädiatern eine Reduktion des Glukoseanteils bei gleichzeitiger Zufuhr von Fettemulsionen empfohlen (Heird et al. 1972 a,Wolf et al. 1973/74,Burmeister 1974,Beyreiss 1974,1975,Schärli und Rumlova 1975, Ortlieb 1975,Grotte und Meurling 1977).

2.3.4.3.1. Elimination der verabreichten Fette aus der Blutbahn

Bei der normalen oralen Ernährung entstehen in den Mukosazellen des Dünndarms aus Triglyzeriden und Beta-Lipoproteinen Chylomikronen,die mit der Lymphe über den Ductus thoracicus in die Vena Cava Superior transportiert und mit dem Blut zu den verschiedenen Organen befördert werden.Intravasal und interstitiell befinden sich Lipoproteinlipasen,die die Triglyzeride der Chylomikronen zu freien Fettsäuren und Glyzerin aufspalten.Diese werden dann von den Zellen aufgenommen und entweder zur Energiegewinnung oder Triglyzeridsynthese herangezogen.

In seinen Untersuchungen über die Kinetik der Elimination von Triglyzeriden aus dem Blut,konnte Hallberg (Hallberg 1965 a,b, c,d) zeigen,daß sowohl die Triglyzeride des Intralipid als auch die der natürlichen Chylomikronen in gleicher Weise aus der Blutbahn eliminiert werden.Dabei erfolgt die Elimination der Triglyzeride oberhalb einer kritischen Konzentration mit maximaler Eliminationsrate (k_1).Das kinetische Prinzip dieser Elimination beruht auf einer Reaktion 0. Ordnung.Bei hohen Triglyzeridkonzentrationen sind alle Lipase enthaltenden Rezeptoren,die die Triglyzeride aufspalten,gesättigt und pro Zeiteinheit wird eine konstante Menge von Triglyzeriden aus dem Blut eliminiert.Unterhalb der kritischen Konzentration verläuft die Eliminationskurve exponentiell.Hier ist die Elimination abhängig von der Triglyzeridkonzentration.Hallberg bezeichnet dies als "fraktionierte Elimination".

Die Triglyzeridelemination wird durch unterschiedliche Situationen,wie Hunger und Operationsstreß,beeinflußt.Nach einer normalen Fastenperiode von 1 Nacht (=15 h) betrug die maximale

Eliminationskapazität bei gesunden Versuchspersonen K=0,07 ± 0,03 mmol Triglyzerid/l Plasma/min. Durch Verlängerung der Fastenperiode auf 39 h konnte k_1 bei den Gesunden um 50 % gesteigert werden, wohingegen die fraktionierte Eliminationsrate k_2 nicht beeinflußt wurde. Die gleiche Fastenperiode führte dagegen bei Operierten zu einer Steigerung der maximalen Eliminationsrate um 250 % und zu einer Steigerung der fraktionellen Eliminationsrate (Hallberg c). Eine erhebliche Steigerung der Elimination von infundiertem Intralipid konnte auch bei Verbrennungspatienten beobachtet werden (Wilmore et al. 1973).

Eine bedeutende Rolle für die Elimination von Fettemulsionen spielen die Muskulatur und die Baucheingeweide. Dies geht aus Untersuchungen von Rössner et al. (1976) hervor, in denen unter konstanter Infusion von Intralipid die arteriovenöse Konzentrationsdifferenz der exogen zugeführten Triglyzeride über verschiedenen Organgebieten beim Menschen ermittelt wurden (siehe Tabelle).

	Estimated plasma flow ml/min	Fractional removal rate, % of arterial concentration	Removal of infused Intralipid %
Myocardium	180	6	14
Splanchnic viscera	(Determined individually in each subject)	5	25
Liver		0	0
Sceletal muscle	720	10	47
Subcutaneus tissue	300	6	13

(Rössner et al. 1976)

Weiterhin konnte gezeigt werden,daß bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie die Aufnahme der infundierten Fettemulsion sowohl im Muskel- als auch Fettgewebe vermindert ist.Eine Hypertriglyzeridämie sollte daher,vor allem bei Langzeiternährung mit Intralipid,zu einer Korrektur der Dosierung Anlaß geben.

Eine Fettzufuhr im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung von Frühgeborenen ist nur dann sinnvoll,wenn die zur Verwertung dieser Lipide notwendigen Enzyme ausgereift sind,d.h. wenn die zugeführten Triglyzeride durch die Lipoproteinlipase gespalten und damit die freien Fettsäuren von den Zellen aufgenommen und verstoffwechselt werden können.

Die Gruppe um Olegard und Gustafson (Gustafson et al. 1972, 1974,Olegard et al. 1975) untersuchte die Eliminationsraten für parenteral zugeführtes Intralipid bei low birth weight infants. Diese Patientengruppe teilten die Autoren ein in "appropriate for date infants" und "light for date infants" (Kinder,deren Geburtsgewicht geringer als das dem Gestationsalter entsprechende Gewicht ist).Ihre Untersuchungen zeigten,daß die Eliminationsrate von intravenös zugeführtem Intralipid abhängig vom Geburtsgewicht war.Sie lag bei den "appropriate for date children" im Bereich der für Erwachsene bestimmten Rate.Hingegen zeigten "light for date children" niedrigere Eliminationsraten. Bei wiederholter intravenöser Zufuhr von Intralipid kam es bei den "light for date children" zu einer Akkumulation des exogen zugeführten Triglyzerids im Blut und zu einer Trübung des Plasmas,deren Ursache eine verzögerte Lipolyse war.Durch eine Zufuhr von Heparin (50-100 I.U./kg) konnte jedoch bei diesen Kindern die Triglyzeridlipolyse erhöht werden.Neben der Lipolyse scheint bei den "light for date children" auch die Aufnahme der freien Fettsäuren in die Organzellen verzögert zu sein.Aufgrund ihrer Untersuchungen kommen die Autoren zu der Empfehlung,Intralipid bei "appropriate for date children" bis zu einer Höhe von 0,15 g/kg Körpergewicht und Stunde zuzuführen."Light for date children" sollten gleichzeitig Heparin erhalten (Gustafson et al. 1974,Olegard et al. 1975).

Hinsichtlich der "light for date children" konnten Andrew und Mitarbeiter (1976) diese Befunde bestätigen.Auch sie konnten zeigen,daß bei diesen Kindern eine verzögerte Lipolyse und eine gestörte Aufnahme bzw. Verwertung der freien Fettsäuren durch die Zellen vorlag.Darüberhinaus beobachteten die Autoren, daß bei der Elimination von Intralipid eine Abhängigkeit vom Gestationsalter besteht;"appropriate for date children",die älter als 33 Wochen waren,konnten das intravenös zugeführte Intralipid schneller hydrolysieren als Frühgeborene mit einem geringeren Gestationsalter.

Den Untersuchungsergebnissen von Forget et al. (1975) zufolge, sollte man sich bei der Intralipidzufuhr im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung von Kindern an der Intralipidkonzentration im Blut orientieren.Diese sollte 100 mg/100 ml nicht übersteigen.Bei Beachtung dieses Kriteriums kann man durch allmähliche Steigerung der Zufuhrrate eine Erhöhung der Fettoleranz erzielen.Schließlich könnten tägliche Intralipidzufuhren bis zu 4-6 g/kg KG erfolgen.

Der Nachweis der Elimination einer parenteral zugeführten Fettemulsion sagt noch nichts aus über die Verwertung der Fettsäuren bzw. des Glyzerins.Es gibt zwei Möglichkeiten der Verwertung dieser Substanzen:

1. Die freien Fettsäuren und das Glyzerin können zur Energiegewinnung herangezogen werden.
2. Aus den freien Fettsäuren und dem Glyzerin können Triglyzeride aufgebaut und im Fettgewebe gespeichert werden.

Nur die erste Form der Verwertung ist erwünscht,da ja das Ziel einer parenteralen Ernährung die Vermeidung einer Proteinkatabolie bzw. Erhaltung der Proteinstrukturen des Organismus und nicht die Auffüllung von Fettdepots ist.

2.3.4.3.2. Methoden zur Bestimmung der Verwertung infundierter Fettemulsionen

1. klinische Parameter
2. Stickstoffbilanz
3. Nachweis der Oxydation von radioaktiv markierten Fettsäuren

Coran (1974) berichtet über die vollständige parenterale Ernährung in der Kinderheilkunde. Es wurde folgendes Infusionsregimen angewendet:

Nährstoff	Zufuhr in Kcal/kg KG/24 h bei Kindern unter 1 Jahr	über 1 Jahr
10 % Intralipid	44	33
5 % Amigen in 5 % Glukose	32	16
10 % Glukose	12	12
Heparin	150 I.U.	-
	88	61

Bis auf eine Ausnahme zeigten alle Kinder eine Gewichtszunahme während der Infusionsperiode. Dies deutet Coran als Hinweis für die Verwertung der zugeführten Nährstoffe.

Puri et al. (1975) berichtet über die parenterale Ernährung von 15 Säuglingen mit Aminosäuren, Fruktose, Glukose und Intralipid in der postoperativen Periode nach Operationen am Magendarmtrakt. Von den 13 überlebenden Säuglingen wiesen alle gute Wundheilung, ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung auf. Die Gewichtszunahme ist als Kriterium zur Beurteilung der Verstoffwechslung der Fette im Sinne einer Energiegewinnung allerdings nur von sehr geringem Aussagewert; die parenteral zugeführten Fette können ja auch über eine einfache Speicherung im Fettgewebe zu einem Gewichtsanstieg geführt haben.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen,bei denen über gute klinische Erfahrungen mit der parenteralen Ernährung einer kombinierten Fett-Kohlenhydrat-Aminosäuren-Lösung (Nutrifundin) berichtet wird (Witzel et al. 1970,Wenzel 1972,Müller et al. 1973).Ein besseres Kriterium zur Testung der Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen stellt die Beeinflussung der N-Bilanz dar.

N-Bilanz

Wilmore konnte bei 4 Patienten durch vollständige parenterale Ernährung mit einem Infusionsregimen,bei dem 38 % der Gesamtkalorienzahl aus Fett bestand (Intralipid 10 %) ausgeglichene N-Bilanzen erzielen (Wilmore et al. 1973).

Gazzaniga verglich den Einfluß von Kohlenhydraten bzw. Fettemulsionen auf die N-Bilanz.Die erste Gruppe erhielt als Nichtproteinkalorien Glukose und Fruktose,die zweite Intralipid als Hauptquelle für die Nichtproteinkalorien.Beiden Gruppen wurde die gleiche Stickstoffmenge verabreicht.Mit beiden Infusionsregimen konnten positive N-Bilanzen erzielt werden,was als Zeichen einer guten Verwertung der Fettemulsionen gedeutet wird (Gazzaniga et al. 1975).

Broviac konnte bei 3 Patienten,die für längere Zeit zu Hause parenteral ernährt werden mußten,mit einem Infusionsregimen,bei dem 40 % der Nichtproteinkalorien in Form von Intralipid und 60 % in Form von Glukose zugeführt wurden,positive N-Bilanzen erzielen (Broviac et al. 1976).Zahlreiche andere Untersucher ziehen ebenfalls die N-Bilanz als Beurteilungskriterium für die Verwertung von Fettemulsionen hinzu (Borresen und Knutrud 1973, O'Neill et al. 1974,Schärli und Rumlova 1975,Jeejeebhoy et al. 1976 a).Allen Studien ist gemeinsam,daß ein sehr großer Anteil der Nichtproteinkalorien aus den Fettemulsionen stammt,wobei der prozentuale Anteil der Fette an den Nichtproteinkalorien zwischen 38 % (Wilmore et al. 1973) und 83 % (Jeejeebhoy et al. 1976 a) liegt.Die ausgeglichenen bzw. positiven N-Bilanzen erklären sich durch eine Verstoffwechslung der Fette zu Wasser und Kohlendioxyd mit Energiegewinnung und dadurch bedingter N-

Einsparung.Auf die Beeinflussung der N-Bilanz durch Fettemulsionen wird noch einmal im Zusammenhang mit der Optimierung des Kohlenhydrat : Fett-Verhältnisses eingegangen.

Neben der N-Bilanz wurde auch der Anstieg der Stoffwechselprodukte der infundierten Fettemulsionen als Beurteilungskriterium herangezogen (Jeejeebhoy et al. 1976 a).Eckart und Mitarbeiter (1971) infundierten während der ersten beiden postoperativen Tage über 4 h Lipofundin S (1 g/kg/h).Aus dem Anstieg der Ketokörperkonzentrationen nach der Infusion schlossen sie,daß eine Metabolisierung der infundierten Fettemulsion stattgefunden hatte.

Nachweis der Oxydation radioaktiv markierter Triglyzeride

Die subtilste Methode zum Nachweis der Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen im Sinne einer Energiegewinnung durch Oxydation der Fettsäuren besteht in der Zufuhr ^{14}C markierter Triglyzeride und anschließender Messung der $^{14}CO_2$ Aktivität in der Ausatemluft.Mit Hilfe dieser Methode kann man einmal die Menge der in einer gewissen Zeitspanne oxydierten Fettsäuren bestimmen,zum anderen lassen sich durch Messungen der ^{14}C-Aktivitäten in den verschiedenen Geweben Aufschlüsse über den Verbleib der restlichen Fettsäuren bzw. deren Stoffwechselprodukten gewinnen.

Eckart et al. (1973/74) bestimmten bei Patienten mit postoperativen bzw. posttraumatischen Zuständen nach Infusion von Glyzerintrioleat-1-^{14}C bzw. Glyzerintripalmitat-1-^{14}C (in einer Lipofundin S Emulsion) die $^{14}CO_2$-Aktivitäten in der Ausatemluft.Bei einer einmaligen intravenösen Zufuhr waren bereits wenige Minuten später $^{14}CO_2$-Aktivitäten in der Ausatemluft nachweisbar.Dies deutet darauf hin,daß im postoperativen bzw. posttraumatischen Zustand Triglyzeride zur schnellen Energiegewinnung herangezogen werden.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde den Patienten eine mit radioaktiv markierten Triglyzeriden versetzte Lipofundin S Lösung mit einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit (1 g/kg/h) über mehrere Stunden verabreicht.Dabei wurden kontinuierliche

Messungen der $^{14}CO_2$-Aktivitäten der Ausatemluft über einen Zeitraum bis zu 36 h durchgeführt. Es zeigte sich, daß die $^{14}CO_2$-Aktivitäten bis kurz nach Infusionsende anstiegen. Anschließend fielen die Werte der $^{14}CO_2$-Aktivitäten ab und näherten sich asymptotisch der Nullinie. Bei allen untersuchten Patienten wurden in den ersten 24 h weniger als 30 % der zugeführten Aktivitäten in der Ausatemluft nachgewiesen. Über den Verbleib der übrigen ^{14}C-Aktivitäten geben Eckarts Experimente keinen Aufschluß. Eckart (1973/74) diskutiert als Möglichkeiten die Speicherung neugebildeter Triglyzeride im Fettgewebe, die Synthese von Cholesterin aus dem Fettsäureabbauprodukt Acetyl-CoA, die Bildung von Beta-Lipoproteinen in der Leber und deren Transport zu den peripheren Organen. Diese "Rezirkulation der markierten Fettsäuren" konnte Eckart in seinen Versuchen wahrscheinlich machen; nach einem Abfall der ^{14}C-Aktivitäten im Blut kam es zu einem erneuten Anstieg.

Aufgrund der verwendeten Substanzen Glyzerin-Tripalmitat und -Trioleat können nur Aussagen über die Oxydation der entsprechenden Fettsäuren gemacht werden. Die Frage, ob es unter posttraumatischen Bedingungen zu einer erhöhten Oxydation von essentiellen Fettsäuren kommt und ob dadurch der bei Katabolie beobachtet Abfall der essentiellen Fettsäuren in den Gesamtlipoiden des Plasmas bedingt ist, kann aus diesen Untersuchungen nicht abgeleitet werden.

Über den Verbleib von parenteral zugeführten Fettemulsionen geben die Versuche von Yokohama et al. (1976) Aufschluß. Die Untersucher infundierten Ratten eine radioaktiv markierte Fettemulsion. Diese wurde rasch aus dem Blutkreislauf eliminiert. Kurze Zeit nach Beendigung der Infusion kam es zu einem Anstieg der Radioaktivität in Leber und Milz. Eine Stunde post infusionem waren 36,4 % der zugeführten Radioaktivität in der Leber und 15,2 % in der Milz nachweisbar. Die in der Leber und Milz gemessene Radioaktivität sank relativ rasch ab und betrug 6 h nach Infusionsende 8,7 % bzw. 1 % der zugeführten Dosis. Dagegen stieg die Radioaktivität im Muskel- und Fettgewebe langsam an. Diese Versuche bestätigen die Annahme Eckarts, daß ein Teil

der parenteral zugeführten Fettsäuren zu endogenen Lipiden aufgebaut werden. Auf der anderen Seite handelt es sich bei den Versuchen Yokohamas um Tierexperimente, deren Ergebnisse nicht direkt auf den Menschen übertragen werden können.

2.3.4.4. Indikationen und Dosierungsrichtlinien für die Zufuhr von Fettemulsionen

Indikationen zur parenteralen Fettzufuhr
(nach Eckart 1973/74, Zumtobel 1973/74, Beisbarth und Schultis 1976, Wretlind 1973/74)

- zur Verhütung bzw. Beseitigung von Mangelzuständen an essentiellen Fettsäuren
- bei einer parenteralen Langzeiternährung
- bei eingeschränkter Flüssigkeitszufuhr und hohem Energiebedarf (z.B. Nierenversagen)
- hyperkatabole Zustände (schwere Verbrennungen, Polytrauma etc.) nach Überwindung der Schockphase
- bei der Ernährungstherapie von kachektischen Patienten
- in der präoperativen Phase zur Besserung des Allgemeinzustandes
- Zustände mit mangelhafter intestinaler Resorption (Enteritiden, Colitis ulcerosa etc.)

Kontraindikationen

- Schockzustände
- frühe postoperative bzw. posttraumatische Zustände
- Hyperlipämien
- akute Pankreatitis
- Leberschäden

Hinsichtlich der Beurteilung, ob Leberschäden eine Kontraindi-

kation für die parenterale Fettzufuhr darstellen oder nicht, differieren die Meinungen. Während die Mehrzahl der Autoren das Vorliegen von Leberschäden als Kontraindikation für die parenterale Fettzufuhr ansieht, berichten Zumtobel und Zehle (1972) über 41 Patienten mit unterschiedlichsten Leberkrankheiten (Cholostase, chronische Hepatitis, Zirrhose, Cholangitis), die im Durchschnitt 18 Tage postoperativ ununterbrochen pro Tag 100 g Intralipid erhalten hatten, ohne daß sich hinsichtlich der Histologie oder Funktion Anzeichen einer Verschlechterung ergeben hätten. "Demnach stellt die Verwertung begrenzter Fettmengen für eine vorgeschädigte Leber selbst bei operierten Kranken keine wesentliche Belastung dar." (zit. nach Zumtobel 1973/74).

Umstritten ist außerdem die Zweckmäßigkeit einer parenteralen Fettzufuhr während der unmittelbaren posttraumatischen/postoperativen Phase (s.u.).

Dosierungsrichtlinien für die Fettzufuhr im Rahmen einer totalen parenteralen Ernährung

Autor	Patientengut	Fettemulsion	Zufuhrrate (g/kg KG/Tag)
Børreson u. Knutrud (1973)	Früh- und Neugeborene	Intralipid	4
Hofert et al. (1973)	Frühgeborene	Lipofundin S	2,6
Pohlandt et al. (1977)	Neugeborene	Intralipid	2 bzw. 3
Coran (1974)	Säuglinge (unter 1 Jahr)	Intralipid	4
	Kinder (über 1 Jahr)	Intralipid	3
Wretlind (1973/74)	Erwachsene	Intralipid	2

Wie aus der Tabelle über die empfohlenen Infusionsraten von Fettemulsionen hervorgeht,bestehen weitgehende Übereinstimmungen über die Höhe der täglichen parenteralen Fettzufuhr.Lediglich bei der Fettdosierung in der Frühgeborenenperiode herrschen noch Unklarheiten.Bei diesen Kindern scheinen die Enzyme für die Verwertung der Fettemulsionen noch nicht voll ausgereift zu sein (Gustafson et al. 1972,1974,Andrew et al. 1976).

2.3.4.5. Das Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis bei der Zufuhr von Nichtproteinkalorien

Ein weiterer noch nicht geklärter Punkt der parenteralen Ernährung ist das Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis bei der Zufuhr von Nichtproteinkalorien.Bei normaler oraler Ernährung beträgt in der BRD der Anteil der Fette an der Gesamtkalorienzufuhr 40 % und der der Kohlenhydrate 50 % (Jekat 1973/74).

Zusammensetzung einer frei gewählten Kost (nach Jekat 1973/74)

80 g Eiweiß	-	330 Kcal
120-140 g Fett	-	1120-1300 Kcal
340-380 g Kohlenhydrate	-	1400-1560 Kcal

Beim physiologisch,d.h. mit Muttermilch ernährten Neugeborenen, besteht das Kalorienangebot zu 50 % aus Fett,zu 40 % aus Kohlenhydraten und nur zu 10 % aus Proteinen.In der folgenden Tabelle ist die Zusammensetzung der Muttermilch aufgeschlüsselt.

(nach Børresen 1974)

		Contents of 130 ml human milk
Calories	Kcal	98
Water	grams	130
Nitrogen	grams	0,43
Fat	grams	5,4
Carbohydrate	grams	9,6

Mit der Betrachtung der Nahrungszusammensetzung bei oraler Ernährungsweise erhält man nur grobe Anhaltspunkte für die Konzeption eines Infusionsregimes. Die für normale Neugeborene physiologische Ernährung mit Muttermilch muß nicht unbedingt dem Bedarf von unterschiedlich reifen Frühgeborenen entsprechen. Außerdem können in pathologischen Situationen (Operationen wegen Mißbildungen etc.) andere Nahrungszusammensetzungen erforderlich sein, als sie mit der Muttermilch angeboten werden (Børresen 1974). Bisher existieren keine systematischen Untersuchungen über das optimale Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis unter parenteralen Ernährungsbedingungen in der Früh- und Neugeborenenperiode. Es kann daher nur auf die von den unterschiedlichen Autorengruppen angewendeten Infusionsregimen verwiesen werden (Coran 1973, 1974, Børresen und Knutrud 1973, Wolf et al. 1973/74, O'Neill et al. 1974, Asch et al. 1975).

Bei der parenteralen Ernährung von operierten Neugeborenen erzielten Børresen und Knutrud (1973) mit einem Infusionsregimen, bei dem 30-40 % der Gesamtkalorien in Form von Fettemulsionen zugeführt wurden, gute Ergebnisse. Coran (1974) verabreichte bei operierten Kindern ungefähr 50 % der Gesamtkalorien in Form von Fettemulsionen (Intralipid) und verzeichnete ebenfalls gute Ergebnisse mit einem solchen Infusionsregimen. Schärli und Rumlova (1975) empfehlen, bei der parenteralen Ernährung operierter Kinder 30 % der Gesamtkalorien in Form von Fettemulsionen zuzuführen. Das Ziel der meisten erwähnten Untersuchungen war, nachzuprüfen, ob unter Verwendung von Fettemulsionen eine vollständige parenterale Ernährung über einen peripheren Zugangsweg möglich ist. Aus allen Arbeiten geht hervor, daß in der Neugeborenenperiode die Fettemulsionen eine ausgezeichnete Nichtproteinkalorienquelle darstellen. Die Zufuhr von Fettemulsionen ermöglicht die Vermeidung eines zentralen Zugangsweges und der damit verbundenen Komplikationen.

Bei parenteraler Langzeiternährung von 12 Patienten (Dauer 4 Monate bis 5 Jahre) führten Jeejeebhoy und Mitarbeiter (1976 b) ungefähr 30 % der Gesamtkalorien in Form von Fettemulsionen (Intralipid) und 55 % in Form von Glukose zu. Broviac et al.

(1976) infundierten Patienten,bei denen eine parenterale Langzeiternährung indiziert war,40 % der Nichtproteinkalorien in Form von Intralipid.Mit einem solchen Infusionsregimen konnten ausgeglichene Stickstoffbilanzen erzielt werden.

In einer anderen Studie der Gruppe um Jeejeebhoy wurden Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen des Magen-Darmtraktes vollständig parenteral ernährt (Jeejeebhoy et al. 1976 a). Alle Patienten erhielten die gleiche Menge Stickstoff in Form eines Proteinhydrolysates.Die Nichtproteinkalorien (40 Kcal/kg KG/Tg) wurden bei der ersten Gruppe zu 83 % in Form von Fettemulsionen,zu 17 % in Form von Glukose und bei der anderen Gruppe nur in Form von Glukose zugeführt.In beiden Gruppen wurden,nach einer gewissen Ausgleichsperiode,hinsichtlich der N-Bilanz die gleichen Ergebnisse erzielt.Bei Zufuhr der Fettemulsionen kam es zu einem Konzentrationsanstieg der Ketokörper und freien Fettsäuren und gleichzeitig zu einem Abfall der Insulinspiegel im Blut.Die alleinige Zufuhr von Glukose hatte einen Konzentrationsanstieg von Pyruvat,Laktat,Alanin und Insulin zur Folge.Dieser Vergleich der Metaboliten- und Hormonkonzentrationen im Blut deutet darauf hin,daß in der erstgenannten Gruppe vorwiegend Fette,in der zweiten hauptsächlich Glukose zur Energiegewinnung herangezogen wurde.Interessant war außerdem,daß in beiden Gruppen eine gleichgroße Aminosäurenaufnahme durch die Muskulatur stattfand.Dies deutet nach Ansicht der Autoren darauf hin,daß,ebenso wie die alleinige Glukoseinfusion,auch eine hohe parenterale Fettzufuhr einen Proteinanabolismus bewirkt.Der ebenfalls beobachtete signifikante Konzentrationsanstieg einiger Aminosäuren (Alanin,Glutamat,Glutamin,Glyzin,Valin,Leuzin,Tyrosin,Phenylalanin,Methionin,Lysin,Histidin) bei alleiniger Glukosezufuhr und ihr Abfall bei Verabreichung hoher Fettmengen konnte noch nicht befriedigend abgeklärt werden.Die Autoren diskutieren unter anderem,daß infolge der hohen Glukosezufuhr möglicherweise eine Reduktion des Aminosäurenkatabolismus in der Leber stattgefunden hat.Diese an nichttraumatischen Patienten durchgeführten Untersuchungen zeigen,daß zur Erzielung eines Proteinanabolis-

mus das Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis sehr stark variiert werden kann.

Die Bedeutung der Fettzufuhr bei parenteraler Langzeiternährung und zur Deckung des Energiebedarfs bei operierten Kindern ist unbestritten.Bei der parenteralen Ernährung in der unmittelbar postoperativen Phase Erwachsener bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen über das optimale Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis (Zumtobel 1973/1974,Halmagyi 1973/74,Eckart 1973/74, Gazzanigga et al. 1975,Lee und Wretlind 1976,Bässler 1976,Beisbarth und Schultis 1976,Long et al. 1977 a,Eyrich et al. 1978).

Eine Reihe von Autoren vertritt die Auffassung,daß bei Erwachsenen eine parenterale Fettzufuhr in der unmittelbaren postoperativen Phase unzweckmäßig sei (Halmagyi 1973/74,Schultis et al. 1973,Bässler 1976,Beisbarth und Schultis 1976).Den Grund hierfür sehen diese Autoren in den postoperativ bzw. posttraumatisch auftretenden Stoffwechselveränderungen.Der menschliche Organismus antwortet auf derartige Streßsituationen mit einer endokrinen Umstellung,die u.a. auch zu einer gesteigerten Lipolyse führt.Es werden vermehrt freie Fettsäuren mobilisiert und verstärkt in der Leber und Muskulatur zur Energiegewinnung herangezogen.Eine in dieser Situation einsetzende parenterale Fettzufuhr führe zu einem Überangebot an freien Fettsäuren.Dies bewirke einen weiteren Anstieg der postoperativ erhöhten Plasmakonzentration der unveresterten Fettsäuren und führe zu einer Verschlechterung der peripheren Insulinwirksamkeit.

Zwischen Fettsäureabbau und Glukoneogenese besteht eine enge Verknüpfung,da ein Konzentrationsanstieg des Acetyl-CoA zu einer allosterischen Aktivierung der Pyruvat-Carboxylase führt. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Glukoneogenese aus Laktat und glukoplastischen Aminosäuren,ein Prozeß,der in der postoperativen Phase ebenfalls unerwünscht ist.Eine parenterale Fettzufuhr in einer Streßphase ist nach Ansicht dieser Autoren nur dann sinnvoll,wenn der Umsatz an freien Fettsäuren größer ist als die Menge,die durch die endogene Lipolyse freigesetzt wird.Diese Situationen treten ihrer Auffassung nach

nur bei schwersten traumatischen Einwirkungen (Verbrennungen, Polytrauma) auf,nicht dagegen bei mittelschweren Traumen,wie etwa bei selektiven Operationen.Tatsächlich gibt es eine Reihe von Befunden,die gegen eine Zufuhr von Fettemulsionen in der unmittelbaren postoperativen Phase bei Erwachsenen sprechen.

Halmagyi (1973/74) berichtet über 13 traumatisierte Patienten,bei denen mit einer täglichen N-Zufuhr von 0,4-0,5 g N/kg/Tag und einer Nichtproteinkalorienzufuhr von 125 % des Grundumsatzes in Form von Kohlenhydraten eine positive N-Bilanz erzielt werden konnte.Wurden dagegen 30 % der Nichtproteinkalorien durch eine Fettemulsion ersetzt,konnten keine positiven N-Bilanzen erzielt werden.Mayer und Mitarbeiter (1969) konnten eine Verschlechterung der postoperativen N-Bilanzen beobachten,wenn das Kohlenhydrat:Fett-Verhältnis zur Seite der Fettzufuhr verschoben wurde.

Long et al. (1977 a) untersuchten bei Schwerverletzten und Operierten den Einfluß der hinsichtlich des Glukose:Fett-Verhältnisses unterschiedlich zusammengesetzten Nichtproteinkalorienzufuhr auf die N-Bilanz.Die N-Zufuhr war bei allen Patienten gleich.Sie stellten fest,daß die Harnstoff-N-Ausscheidung am niedrigsten war,wenn Glukose in Höhe des RMR (resting metabolic rate) zugeführt wurde.Die zusätzliche Verabreichung von Fettemulsionen hatte hingegen keinen Einfluß auf die Harnstoff-N-Ausscheidung.

Diesen Befunden gegenüber stehen die N-Bilanzergebnisse von Bark et al. (1976) bei Magenoperierten,bei denen in der unmittelbar postoperativen Phase die in der Tabelle aufgeführten Infusionsregimen angewendet wurden (1.-6. postoperativer Tag).

	I	II
Anzahl der Patienten	4	5
N-Zufuhr (g/kg KG/Tag)	0,3	0,3
Zufuhr von Nicht-proteinkalorien (Kcal/kg KG/Tag)	50	50
Zusammensetzung der Gesamtkalorienzufuhr in % :		
Fruktose	24	24
Intralipid	-	60
Glukose	60	-
Aminosäuren (Vamin)	16	16

(modifiziert nach Bark et al. 1976)

In beiden untersuchten Gruppen wurden ausgeglichene N-Bilanzen erzielt.Hinsichtlich der Beeinflussung der N-Bilanz durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zumtobel (1973/4) berichtet,daß er bei Magenoperierten die besten N-Bilanzergebnisse erzielen konnte,wenn gleichzeitig Kohlenhydrate und Fett im Verhältnis 1,5-2:1 (bezogen auf die Nichtproteinkalorienzufuhr) infundiert wurden.

Diese z.T. widersprüchlichen Ergebnisse sind möglicherweise auf die unterschiedlichen Schweregrade der Traumatisierung der untersuchten Patienten zurückzuführen.Hinweise hierfür liefern die Befunde von Woolfson et al. (1979).Diese Autoren konnten bei Patienten mit geringer Katabolie (Harnstoff-Produktionsrate kleiner als 15 g/Tag) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Proteinkatabolie bei Infusion

von Glukose,Intralipid+Sorbit bzw. Glukose+Insulin feststellen.Bei Traumatisierten mit ausgeprägter Katabolie (Harnstoff-Produktionsrate größer als 15 g/Tag) hingegen entwickelte die Glukosezufuhr einen signifikant stärkeren proteinsparenden Effekt als eine kombinierte Sorbit-Intralipid-Infusion (s. auch 2.4.3.).Sowohl diese als auch die Befunde anderer Autoren (Zumtobel 1973/74,Bark et al. 1976,Eyrich et al. 1978) sprechen gegen die Auffassung,daß Fettemulsionen bei geringen Streßgraden als Energiedonatoren ungeeignet seien.

Neuerdings werden die langkettigen Triglyzeride in den Fettemulsionen z.T. durch mittelkettige Triglyzeride (MCT) ersetzt. Diese sollen rascher verstoffwechselt werden und damit zur Deckung des akuten Energiebedarfs besser geeignet sein als die langkettigen Triglyzeride.Bisher liegen nur Berichte über die Zufuhr von MCT bei Stoffwechselgesunden (Geser et al. 1974) und internistischen Intensivpflegepatienten (Berg et al. 1976) vor.Untersuchungen über die Infusion von MCT zur Energiedeckung in der unmittelbar postoperativen/posttraumatischen Phase stehen noch aus.

2.3.4.6. Nebenwirkungen bei Infusion von Fettemulsionen

Histologische Veränderungen der Leber

Koga et al. (1975) berichten über Pigmentablagerungen in der Leber von 23 Kindern,die Intralipid erhalten hatten.14 dieser Kinder zeigten Pigmentablagerungen in den Hepatozyten,22 Pigmentablagerungen in den Zellen des Retikuloendothelialen Systems.Die Pigmentablagerungen in den Hepatozyten waren abhängig von Fettzufuhrrate,Alter der Kinder und komplizierender Erkrankung.Jüngere Kinder,Patienten,bei denen eine gewisse Zufuhrrate überschritten worden war (bei Neugeborenen 0,2 g/kg/h und bei älteren Kindern 0,5 g/kg/h) und Patienten mit Entzündungen im Bauchraum zeigen häufigere Pigmentablagerungen in den Leberparenchymzellen.Dabei hatte die Mehrzahl der Patienten eine normale Leberfunktion.Bei den Kindern mit gestörter Leberfunktion konnte keine Korrelation zwischen Leberfunktionsstö-

rung und Höhe der Pigmentablagerung in den Hepatozyten bzw. Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) festgestellt werden.

Bei den Pigmentablagerungen in den Zellen des RES der Leber konnte keine Abhängigkeit zwischen Alter,Diagnose oder Infusionsrate bzw. -menge beobachtet werden.Interessant war,daß bei einer Autopsie,die 5 Jahre nach der letzten Intralipidzufuhr gemacht worden war,sowohl in den Hepatozyten als auch in den Zellen des RES noch Pigmentreste gefunden werden konnten,während andere Kinder,denen die letzte Intralipidinfusion weniger als 1 Monat vor ihrem Tod verabreicht worden war,keine Pigmentablagerungen mehr zeigten (Koga et al. 1975).Das Auftreten eines braunen Pigments in den Kupfer'schen Sternzellen und Histiozyten wurde auch von Asch beschrieben,wobei die Leberfunktion jedoch nicht beeinträchtigt war (Asch et al. 1975).

Jacobson und Mitarbeiter (1971) berichten von einer Frau,die über 7 Monate vollständig parenteral ernährt wurde (Aminosäuren,Kohlenhydrate,Intralipid).Während dieser Zeit wurden laufend Leberbiopsien entnommen.Unter dieser Ernährungsform entwickelte sich im Laufe der Zeit eine Vergrößerung und Proliferation der Kupfer'schen Sternzellen.Außerdem trat in diesen Zellen ein gelbbraunes Pigment auf.Die Leberparenchymzellen blieben dagegen unverändert.Eine 18 Monate nach der letzten Infusion entnommene Leberbiopsie zeigte,daß sich die Veränderungen nur in sehr geringem Maße zurückgebildet hatten.Coran (1973) beobachtete bei einem Säugling nach einer 200 Tage dauernden totalen parenteralen Ernährung eine Hepatomegalie mit Fieber.Die histologische Untersuchung ergab eine fettige Infiltration der Leber.Außerdem waren die Leberfunktionsteste pathologisch.Nach Absetzen des Intralipids verschwand die fettige Infiltration und die Leberwerte erreichten die vor Beginn der Infusionsperiode gemessenen Werte.Da dieses Kind allerdings schon vor Einsetzen der Infusionstherapie eine gestörte Leberfunktion hatte,bleibt der Entstehungsmechanismus der Hepatomegalie ungeklärt.Eine weitere Beobachtung,die Co-

ran bei der Ernährung seiner Patienten mit dem weiter oben angegebenen Infusionsregimen machte,war das häufige Auftreten einer Eosinophilie.Allerdings ist auch hier der Entstehungsmechanismus bzw. kausale Zusammenhang mit der Intralipidzufuhr ungeklärt (Coran 1974).

Bei Patienten,die bis zu 5 Jahren vollständig parenteral ernährt wurden und dabei auch Intralipid bekommen hatten,zeigten Leberbiopsien nur geringe Abweichungen von der Norm.Bei 2 von 3 Patienten,die zunächst Intralipidinfusionen erhalten hatten,bei denen dann aber die Fettemulsion durch Glukose ersetzt wurde,entwickelte sich eine fettige Infiltration der Leberzellen.Diese verschwand erst wieder,nachdem die Intralipidzufuhr fortgeführt wurde (Jeejeebhoy et al. 1976 b).

Weiterhin sind elektronenmikroskopische Veränderungen der Kupfer'schen Sternzellen bei einem Säugling beschrieben worden,dem 12 Tage 20 ml Intralipid/kg KG/Tag parenteral verabreicht worden war (van Haelst und Sengers 1976).

Koga et al. (1974) berichten über junge Hunde,denen im Rahmen einer 4-8wöchigen totalen parenteralen Ernährung Intralipid (2-4 g/kg/Tag) infundiert wurde.Bei diesen Tieren konnte eine Zunahme des Leber-Lipidgehaltes um das Doppelte des bei Kontrolltieren bestimmten Gehaltes ermittelt werden.Nach Unterbrechung der Intralipidzufuhr fiel der Fettgehalt der Leber innerhalb kurzer Zeit wieder auf Normwerte zurück.Eine histologische Untersuchung ergab eine geringe Proliferation der Zellen des RES und eine Akkumulation von Fett in den Zellen des RES in der Leber,Lunge und Milz.Daneben wurde ein Fettpigment in den Kupfer'schen Sternzellen und den Zellen des RES der Leber beschrieben.Hingegen konnten in anderen Organen keine pathohistologischen Veränderungen festgestellt werden.

Die Autoren halten die Fettakkumulation in der Leber für ein Zeichen einer normalen Verstoffwechslung der infundierten Fettemulsion.Da weder pathologische Änderungen der Leberenzyme noch Wachstumsstörungen bei den Tieren beobachtet wurden, hält Koga eine Zufuhrrate von 2-4 g Intralipid/kg KG/Tg für ungefährlich.

Das "fat overloading syndrome" (FOS)

Monnens et al. (1976) beschrieben das Auftreten eines "fat overloading syndrome" (FOS) bei einem Säugling,der über 5 Monate wegen einer therapierefraktären Diarrhoe vollständig parenteral ernährt worden war (Intralipidzufuhr:20 ml/kg KG/Tag). Das "overloading syndrome" war gekennzeichnet durch Hyperlipämie,Fieber,Lethargie,Hepatomegalie,Transaminasenanstieg und Gerinnungsstörungen.Nach dem Absetzen des Intralipids kam es zu einer Rückbildung dieser Symptome.Belin et al. (1976) berichten über einen weiteren Fall von "fat overloading syndrome" bei einem Kind,das vom 5. Lebensmonat an im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung neben Aminosäuren und Glukose auch Intralipid erhalten hatte (4 g/kg KG/Tag).Nach 4 Monaten entwickelte sich plötzlich jenes FOS,dessen Symptome mit den oben angegebenen übereinstimmten.16 Monate nach Absetzen des Intralipids hatten sich die Symptome des FOS vollständig zurückgebildet.

Verminderung der Thrombozythenzahl

Eine weitere Nebenwirkung konnte Lipson bei einem vollständig parenteral ernährten Neugeborenen beobachten (Lipson et al. 1974).Dieses Kind entwickelte eine Thrombozytopenie,deren Ursache nach Meinung der Autoren das Intralipid war.Allerdings schließen die Autoren nicht aus,daß auch andere Faktoren zu der Thrombozytopenie geführt haben könnten.

Auch Stauffer deutet an,daß eine Thrombozytopenie durch langfristige Intralipidzufuhr entstehen kann.Allerdings macht der Autor keine näheren Angaben,wie oft,nach welcher Intralipidmenge bzw. Zufuhrrate etc. diese Thrombozytopenie auftrat (Stauffer et al. 1973).

Hingegen konnten andere Autoren bei Zufuhr von Fettemulsionen keine Veränderung der Thrombozytenzahl feststellen (Monnens et al. 1976,Asch et al. 1975,Jeejeebhoy et al. 1976 b).

Mögliche Beeinflussung der Abwehrfunktion des Retikuloendothelialen Systems

Ein weiterer Einwand gegen die Verwertung von Fettemulsionen ist die Befürchtung, die Infektabwehr könne durch Überladung der Zellen des RES mit Fettpartikeln abgeschwächt werden (Beisbart und Schultis 1976). Zwar werden von den Zellen des RES Fettpartikel phagozytiert, doch werden diese innerhalb von 24 h wieder abgegeben (Zumtobel 1973/74). Schärli und Rumlova (1975) konnten bei ihren Säuglingen, die pro Tag 2-3 g Intralipid/kg KG erhalten hatten, weder bei Autopsiebefunden der Leber noch anhand von Knochenmarkspunktaten eine Überlastung des RES mit Fettpartikeln nachweisen.

Scheinbar im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Huth und Harms (1973/74). Sie konnten in Tierversuchen bei Gabe von Bakterienendotoxin einige Stunden nach Zufuhr zweier unterschiedlicher Fettemulsionen (Lipofundin S und Intralipid; 1 g/kg/h) eine erhöhte Letalität bei den Tieren feststellen, die Endotoxin und Lipofundin S erhalten hatten. Außerdem beobachteten die Autoren bei der Untersuchung der Serumlipide, daß nach Intralipidzufuhr sowohl die Konzentration der Triglyzeride als auch der freien Fettsäuren und des Glyzerins stärker anstieg als nach Lipofundin S. Die Autoren ziehen in Erwägung, daß das Lipofundin S, noch bevor es zu einer intravaskulären Lipolyse kommt, vom RES phagozytiert wird. Dadurch käme es, verglichen mit der Intralipidzufuhr, bei der Infusion von Lipofundin S zu einer stärkeren Funktionsminderung des RES, die sich in der erhöhten Letalität der mit Endotoxin und Lipofundin S behandelten Tiere zeige. Diese Unterschiede, die sich neben der Letalität in der differenten Beeinflussung der intravasalen Gerinnung und Mikrothrombenbildung zeigten, sind nach Ansicht der Autoren auf die verschiedenartigen Emulgatoren der Fettemulsionen zurückzuführen, da der Triglyzeridanteil (Sojabohnenöl) beider Lösungen gleich sei. Als Emulgator dienten beim Lipofundin S 0,15 % hydrierte Sojaphosphatide, beim Intralipid 1,2 % Eilezithin.

Man muß zu dieser Veröffentlichung Einschränkungen machen. Die

Fettemulsionen wurden in einer sehr viel höheren Dosierung zugeführt,als sie bei der parenteralen Ernährung des Menschen Anwendung finden.Der Vergleich zwischen Intralipid und Lipofundin S zeigt,daß Intralipid eine geringere Beeinträchtigung des RES bewirkt und kann damit als eine Bestätigung der Befunde von Schärli und Rumlova (1975) gedeutet werden.Aus einer Anmerkung der Redaktion geht hervor,daß sich bei heute unter gleichem Namen verwendeten Präparat Lipofundin S sowohl die Konzentration als auch die Art des Emulgators geändert haben soll.

Daß nicht nur der Emulgator bei den Unverträglichkeitserscheinungen eine entscheidende Rolle spielt,sondern vor allem auch der Triglyzeridanteil,geht aus einer früheren Studie von Huth und Mitarbeitern (1967) hervor.Es konnte gezeigt werden,daß es bei Zufuhr einer Fettemulsion,deren Triglyzeridanteil aus Baumwollsamenöl bestand,zu sehr viel stärkeren Komplikationen (Gerinnungsstörung,Belastung des RES etc.) kam,als bei Infusion einer Fettemulsion mit Sojabohnenöl als Triglyzeridkomponente (Intralipid).

Beeinflussung der Lungenfunktion

Da die Fettpartikel bei der parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen zunächst in den Lungenkreislauf gelangen,könnten auch hier Komplikationen entstehen.

Untersuchungen von Gigon et al. (1966) über das Verhalten infundierten Intralipids im Lungenparenchym beim Menschen ergaben,daß keine Embolisierung der Lungenkapillaren stattfand.Die Fettpartikel konnten kurz nach Infusionsbeginn in den Endothelzellen der Kapillaren,später auch in den Alveolarepithelien und Granulozyten nachgewiesen werden.Einige Stunden später glich das histologische Bild jedoch wieder dem vor Infusionsbeginn.

Aus den Studien von Wilmore et al. (1973) geht hervor,daß Intralipidinfusionen keine Veränderungen der Lungenfunktion bewirken.Es traten weder Abweichungen der Blutgaswerte noch Änderungen der Diffusionskapazität der Lunge auf.

Härich (1978) konnte bei Intensivpatienten keine Beeinträchti-

gung der Lungenperfusion durch Infusion von Intralipid 20 % beobachten.

Die Frage,welche Bedeutung den Nebenwirkungen einer parenteralen Fettzufuhr beizumessen ist und ob man wegen der Nebenwirkungen auf diese Fettzufuhr verzichten soll,können zur Zeit nicht eindeutig beantwortet werden.Einmal weisen zahlreiche Autoren darauf hin,daß sie Fettemulsionen ohne die oben aufgezählten Nebenwirkungen zugeführt haben (Børresen und Knutrud 1973,Wilmore et al. 1973,O'Neill et al. 1974,Schärli und Rumlova 1975,Zumtobel 1973/74),zum anderen sind sowohl die Entstehungsmechanismen als auch die Langzeitfolgen der Pigmentablagerungen in der Leber noch unklar (Koga et al. 1975,Diskussion).Allerdings sollte man auch bei Zufuhr der neuen Fettemulsion (Intralipid,LipofundinS) an die mögliche Entstehung eines "fat overloading syndromes" denken.

2.4. Die Bemühung um eine weitere Steigerung der Proteinbiosynthese durch Zusatzbehandlung

Wichtigstes Ziel der parenteralen Ernährung ist die Erhaltung bzw. Verbesserung des Proteinbestandes des Körpers.Um dieses Ziel zu erreichen,wurden neben der Zufuhr von Aminosäuren als Proteinbausteine und Nichtproteinkalorien auch anabol wirksame Hormone verabreicht.In Frage kommen Androgenderivate ("Anabolika"),das Human Growth Hormone (STH) und Insulin.

2.4.1. Zufuhr von Anabolika

Das Testosteron führt bekanntlich zu einer Proteinakkumulation sowohl in den akzessorischen männlichen Geschlechtsorganen als auch in der Skelettmuskulatur.Daneben fördert das Testosteron den Aminosäureneinstrom in die Skelettmuskelzelle.

Jürgens und Mitarbeiter (1966) untersuchten mittels N-Bilanzmethodik die Wirkung eines solchen anabolen Steroids auf den Proteinhaushalt bei oraler bzw. parenteraler Ernährung von nichtoperierten Magenpatienten (Ulcus ventriculi bzw. duodendi).Durch Zufuhr von Dianabol kam es sowohl unter oraler als

auch parenteraler Ernährung zu einer signifikanten Steigerung der N-Retention,deren Ursache eine signifikant verminderte Ausscheidung von N-Harnstoff im Urin war.Da die N-Bilanzmethode jedoch nur eine summarische Aussage über die Veränderungen im Proteinhaushalt macht,kann mit Hilfe dieser Methode keine Aufklärung über die Beeinflussung des Proteinmetabolismus einzelner Organe gewonnen werden.So ist nach Ansicht der Autoren nicht auszuschließen,daß es wegen der bevorzugten anabolen Wirkung der Androgenderivate auf die Muskulatur zu einer Umverteilung des Stickstoffs in die Muskelfasern kommt.

Untersuchungen von Vulterinova et al. (1972),die ebenfalls an Patienten mit Proteinmangelernährung durchgeführt wurden,zeigten,daß durch eine parenterale Aminosäurenzufuhr in Kombination mit anabolen Steroiden eine signifikante Zunahme des extravaskulären Albuminpools und Transferrinspiegels erreicht werden konnte.Auch die Erythropoese wurde bei diesem Patientengut durch Zufuhr von anabolen Steroiden verbessert;es kam zu einem signifikanten Anstieg der Retikulozyten und zu einer gesteigerten Eisenuntilisation infolge erhöhter Inkorporation in die neugebildeten Erythrozyten (Vulterinova et al. 1972).

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint eine Verabreichung anaboler Steroide bei Patienten,die infolge einer diätisch notwendigen Nahrungsrestriktion einen Proteinmangel entwickelt haben, gerechtfertigt.

Wichtiger ist jedoch die Frage,ob mit Hilfe anaboler Steroide die posttraumatische bzw. postoperative Proteinkatabolie verringert werden kann.Untersuchungen von Carstensen und Mitarbeitern (1972) über den Testosteronspiegel bei männlichen Patienten in den ersten 10-20 Tagen nach partieller Gastrektomie zeigten,daß es in der frühen postoperativen Phase (1-4 Tag post op.) zu einem Abfall des Testosteronspiegels im Serum kommt.Während des 4-9 postoperativen Tages wurden die präoperativen Werte erreicht,anschließend traten zum Teil erhöhte Testosteronspiegel auf.Zwar wurden keine N-Bilanzuntersuchungen durchgeführt,doch stimmt der Verlauf der Testosteronspiegel auffällig mit dem postoperativen Verhalten der N-Bilanzen in anderen Untersu-

chungen überein (z.B. Johnston et al. 1971).In der frühen postoperativen Phase kommt es zu negativen N-Bilanzen,die in der späteren Phase von ausgeglichenen bzw. positiven Bilanzen abgelöst werden.Es interessiert die Frage,ob durch Substitution der mangelnden Testosteronsekretion (Verabreichung anaboler Steroide) die N-Bilanz verbessert werden kann.

Johnston et al. (1966) untersuchten den Einfluß einer vollständigen parenteralen Ernährung mit und ohne Gabe eines anabolen Steroids auf die N-Bilanz in der frühen postoperativen Phase (1-5 Tag) nach Vagotomie und Pyloroplastik bei männlichen Patienten.Die Verabreichung des anabolen Steroids führte im Vergleich zu Patienten mit gleicher N- und Kalorienzufuhr zu keiner weiteren Verringerung der N-Ausscheidung im Urin.

Neuere Untersuchungen derselben Autorengruppe (Tweedle et al. 1972,1973) beschäftigen sich neben der oben angedeuteten Problematik mit der Frage nach der Beeinflussung des Proteinhaushaltes in der anabolen postoperativen Phase.Bei Betrachtung der Summe der N-Bilanzen während der ersten 8 postoperativen Tage nach Vagotomie und Pyloroplastik stellten die Untersucher fest,daß eine hohe Stickstoff- und Kaloriengabe in Kombination mit dem anabolen Steroid zu einer signifikanten Verbesserung der N-Bilanzen führte.Die gesonderte Betrachtung der täglichen N-Bilanzen in der postoperativen Phase verdeutlichte, daß man diese Periode in eine katabole,durch sehr negative Bilanzen und eine anabole,durch ausgeglichene bis positive N-Bilanzen charakterisierte Phase unterteilen kann.

Nitrogen balance (g N/kg)

Days 1-8	Group 3	Group 4
Days 1-8 Means±SD	-0,37±0,35	-0,14±0,26
Days 1-4 Means±SD	-0,26±0,17	-0,32±0,12
Days 5-8 Means±SD	-0,09±0,21	+0,13±0,19

(Gruppe 3: ohne Anabolikum,Gruppe 4: mit Anabolikum)
(nach Tweedle et al. 1973)

Dabei stellte sich heraus,daß die Verabreichung eines anabolen Steroids während der katabolen Phase zwar zu einer Verbesserung der N-Bilanz führt,ohne daß jedoch ein signifikanter Unterschied zu der Gruppe,die kein anaboles Steroid erhalten hatte,auftrat.Einen größeren Einfluß auf die Verbesserung der N-Bilanz zeigte die Verabreichung des Anabolikums während der anabolen postoperativen Phase,allerdings war auch hier kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe 3 (ohne Anabolikum) festzustellen.Ähnliche Beobachtungen konnten auch von Konrad et al. (1972) gemacht werden.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor,daß der Wert einer Verabreichung von anabolen Steroiden während der katabolen Phase nach einem relativ geringem Trauma (selektive Operation) bei ausreichender Versorgung des Organismus mit Proteinbausteinen und Kalorien,gering ist,zumal,wie weiter oben angedeutet, zweifelhaft ist,inwieweit es unter dem Einfluß anaboler Steroide zu einer ungünstigen Umverteilung der Proteinbausteine zugunsten der Muskelproteinsynthese bei gleichbleibender Katabolie wichtiger Enzyme in Leber und Niere kommt.

Ein völlig anderes Problem ist die Bedeutung der Verabreichung anaboler Steroide während der Rekonvaleszenszeit (anabole Phase) nach schweren Traumen (Verbrennungen,Polytraumen, Schädel-Hirn-Trauma).Bei diesen Zuständen kommt es zu erheblich höheren Stickstoffverlusten,also auch zu einer stärkeren Abnahme der Muskelmasse.Es ist denkbar,daß anabole Steroide einen förderlichen Effekt auf die Rehabilitation nach großen Traumen besitzen,indem sie eine beschleunigte Muskelzunahme verursachen.Auch die schon eingangs erwähnte positive Beeinflussung des extravaskulären Albuminpools und der Erythropoese sind für eine Rehabilitation wünschenswert.Vergleichende Untersuchungen hierüber liegen jedoch nicht vor.

2.4.2. Zufuhr von Wachstumshormon

Ein weiteres proteinanabol wirksames Hormon ist das Wachstumshormon (STH,GH).Es führt zu einer Steigerung der Proteinbiosynthese durch Erhöhung des Aminosäureneinstroms in die

Zellen und einer Steigerung der Syntheserate für mRNA. Damit kommt es zu einer Erhöhung der N-Retention. Daneben führt STH zu einer Förderung der Synthese von Chondroitinsulfat und Kollagen.

Neben diesen insulinähnlichen Wirkungen besitzt das STH auch insulinantagonistische Wirkungen. Es hemmt die Glukoseutilisation vor allem der Muskulatur, einmal durch Hemmung der Glukoseoxydation, zum anderen durch Hemmung des Glukoseeinstroms in die Muskelzelle. Damit wird vermehrt Insulin benötigt, um den Glukoseeinstrom in die Zellen zu gewährleisten. Gleichzeitig wirkt STH auch im Fettstoffwechsel insulinantagonistisch. Es hemmt die Lipidsynthese und steigert die Lipolyse, wodurch im Blut vermehrt freie Fettsäuren auftreten, die wiederum die periphere Glukoseverwertung hemmen. Einzelheiten über das Verhalten der STH-Sekretion während der posttraumatischen Phase werden im Kapitel 2.5. behandelt.

Jürgens (1977) konnte bei Stoffwechselgesunden den stickstoffsparenden Effekt von Wachstumshormon (STH) nachweisen. Die Wirkung des STH beruhte im wesentlichen auf einer Verminderung des Abbaus der zugeführten Aminosäuren zu Harnstoff.

Wilmore und Mitarbeiter (1974 b) untersuchten die Wirkung von STH-Gaben während der katabolen Phase von Patienten mit schweren Verbrennungen. Unter konstanten Stickstoff- und Kalorienzufuhren wurden täglich 10 i.U. STH i.m. verabreicht. Bezogen auf das Körpergewicht lagen die STH-Gaben zwischen 0,1176 i.U./kg und 0,238 i.U./kg. Dabei kam es zu einer dosisabhängigen Verringerung der N-Ausscheidung im Urin und zu einer Konzentrationsabnahme des Harnstoff-N im Blut, beides Zeichen einer verminderten Proteinkatabolie. Durch die STH-Gaben kam es zu keiner signifikanten Steigerung der Blutglukosekonzentration. Dagegen waren im Vergleich zu diesen Glukosekonzentrationen die basalen Insulinkonzentrationen im Blut um das Doppelte erhöht. Die intravenösen Glukosetoleranzteste verliefen sowohl bei den Patienten, die STH erhielten, als auch bei den Kontrollpersonen (ohne STH) gleich. Dagegen zeigten die Personen mit STH bei diesen Glukosezufuhren eine um mehr

als das Doppelte erhöhte Insulinsekretion,wobei letztere in Abhängigkeit von der verabreichten STH Dosis/kg KG anstieg. Nur bei einem (von 9 untersuchten) Patienten wurde durch die STH-Verabreichung keine N-sparende Wirkung erzielt.Bei diesem Patienten kam es beim i.v. Glukosetoleranztest zu keinem Anstieg der Insulinsekretion.Gleichzeitig wurden bei diesem Patienten die höchsten Konzentrationen an freien Fettsäuren im Blut beobachtet.

Aufgrund dieser Ergebnisse folgert Wilmore,daß die proteinsparende Wirkung des STH,neben einer ausreichenden Stickstoff- und Kalorienzufuhr,vor allem von der Insulinsekretion nach STH-Verabreichung abhängt.Die dosisabhängige Stimulation der Insulinsekretion durch STH-Gaben bewirke ein Überwiegen der insulinähnlichen Wirkung des STH,es komme zu einer Verminderung der N-Ausscheidung durch Steigerung der Proteinanabolie. Die mögliche Ursache dieser proteinsparenden Wirkung sieht Wilmore in der positiven Beeinflussung des Glukosemetabolismus.Infolge der durch STH-Gaben erhöhten Insulinsekretion komme es zu einer Steigerung des Glukoseeinstroms in die Zellen.Im Gegensatz dazu zeigte der Patient,bei dem es unter STH-Zufuhr sogar zu einer leichten Erhöhung der N-Ausscheidung kam,keine erhöhte Insulinsekretion nach i.v. Glukoseverabreichung,da bei diesem Patienten die STH-Dosis/kg KG zu niedrig lag.In diesem Fall habe die insulinantagonistische Wirkung des STH überwogen.

Nach Ansicht Wilmores handelt es sich beim proteinsparenden Effekt einer STH-Zufuhr um eine Summation der proteinanabolen Wirkung von STH und Insulin.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Wilmore beobachteten auch Jürgens et al. (1978) unter STH-Zufuhr erhöhte Insulinspiegel.Diese Autoren untersuchten bei Polytraumatisierten den Einfluß einer kontinuierlichen STH-Infusion (10 mg STH/ Tag) auf den Proteinstoffwechsel.Die beiden verglichenen Patientengruppen erhielten identische Infusionsregimen.Durch die STH-Verabreichung konnte eine 50 % Reduktion der Stickstoffverluste erzielt werden.Gleichzeitig beobachteten die Au-

toren eine weitgehende Normalisierung der Plasmaaminosäurenkonzentrationen unter der Zufuhr von STH. Die Autoren vertreten die Ansicht, daß dem STH eine wichtige Rolle bei der Gegenregulation der infolge posttraumatischer hormoneller Umstellung erhöhten Muskelproteinkatabolie zukommt.

Ein weiterer Mechanismus der proteinsparenden Wirkung von STH könnte in einer Verminderung der in der Leber stattfindenden Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren bestehen. An isolierten perfundierten Rattenlebern wurde gezeigt, daß Somatomedin die durch Glukagon stimulierte Glukoneogenese aus Alanin drastisch senkt (O'Connor et al. 1979).

2.4.3. Zufuhr von Insulin

Über die N-sparende Wirkung einer Insulinzufuhr im Rahmen einer parenteralen Ernährung wurde weiter oben schon berichtet (Hinton et al. 1971, Haider et al. 1975 a, Long et al. 1977 a).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß in den USA von einigen Autoren parallel zu Glukose- und Aminosäurenlösungen Insulin infundiert wird. Hierdurch ist eine ausreichende Kalorienzufuhr bei gleichzeitiger Verbesserung der Glukoseverwertung möglich. Ein weiteres Ziel ist die Beeinflussung des Proteinstoffwechsels durch Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse der anabolen und katabolen Hormone zur Seite des wichtigsten anabol wirksamen Hormons, dem Insulin (Wilmore und Pruitt 1976).

Exogen zugeführtes Insulin entwickelt je nach Größe der traumatisch bedingten Proteinkatabolie einen unterschiedlich stark ausgeprägten proteinsparenden Effekt (Woolfson et al. 1979). Patienten mit verschieden schweren Traumen wurden vollständig parenteral ernährt (Infusionsregimen siehe Tabelle), wobei die N- und Kalorienzufuhr in allen Gruppen gleich war.

Infusionsregimen (nach Woolfson et al. 1979)

A	1000 ml 30 % Sorbit 1000 ml 5 % Glukose 500 ml 20 % Intralipid 1000 ml Vamin=9,4 g N	
B	1000 ml 50 % Glukose 1000 ml 10 % Glukose 1000 ml Vamin=9,4 g N	Insulinzufuhr nur bei Blutglukosekonzentration über 15 mmol/l
C	1000 ml 50 % Glukose 1000 ml 10 % Glukose 1000 ml Vamin=9,4 g N	Insulinzufuhr 2-20 E/h zur Aufrechterhaltung eines Blutglukosespiegels zwischen 4-8 mmol/l

Durch eine kombinierte Glukose-Insulinzufuhr konnte der Proteinkatabolismus stärker gehemmt werden als durch alleinige Glukoseverabreichung. Der proteinsparende Effekt der alleinigen Glukoseinfusion wiederum war größer als bei Verabreichung von Sorbit+Intralipid. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Proteinkatabolie (bestimmt als Harnstoff-N-Produktion/Tag) konnten jedoch nur bei Patienten mit einer beträchtlichen Katabolie (Harnstoff-N-Produktion über 15 g/Tag) beobachtet werden, nicht hingegen bei Patienten mit geringerer Katabolie. Dabei war die Hemmung des Proteinkatabolismus durch die exogene Insulinzufuhr proportional der anfänglichen Harnstoff-Produktionsrate. Den zugrunde liegenden Mechanismus der proteinsparenden Wirkung des Insulins vermuten die Autoren in einer Reduktion des traumabedingten Muskelproteinabbaus. Eine insulinvermittelte Verminderung der Glukoneogenese und Harnstoffbiosynthese in der Leber ist nach Ansicht der Autoren weniger wahrscheinlich.

2.4.4. Veränderung der Umgebungstemperatur

Eine weitere Möglichkeit,den Proteinkatabolismus zu senken, besteht in der Veränderung der Umgebungstemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit.Patienten mit größeren Frakturen der unteren Extremitäten,die bei 30°C Zimmertemperatur und 35-40 % relativer Luftfeuchte betreut wurden,zeigten gegenüber gleichschwer verletzten Patienten bei 20-22°C Zimmertemperatur eine signifikante Verminderung der N-Ausscheidung im Urin.Da dieser Stickstoff hauptsächlich aus dem Muskelprotein stammt,kann rückgeschlossen werden,daß durch die Erhöhung der Raumtemperatur die Katabolie der Muskelproteine verringert wird (Cuthbertson et al. 1972,Cuthbertson und Rahimi 1973). Dieser N-sparende Effekt durch Erhöhung der Raumtemperatur war jedoch nur bei Patienten mit sehr schweren Verletzungen nachweisbar,nicht dagegen bei Patienten mit relativ leichten Traumen.Dieses wird auch durch die Untersuchungen von Spivey und Johnston (1972) bestätigt.Bei Magenoperierten (kleines Trauma) konnte durch Erhöhung der Raumtemperatur von 24°C auf 29°C keine Verminderung der N-Verluste im Urin erzielt werden.

Fleck und Mitarbeiter (1973) konnten,ebenfalls an Patienten mit Knochenbrüchen der unteren Extremitäten,zeigen,daß es bei einer Raumtemperatur von 30°C zu einem signifikant geringerem Abfall der Serumalbuminkonzentration kam,als bei Patienten,deren Zimmertemperatur 20°C betrug.

Vor allem bei schweren Verbrennungen läßt sich durch Erhöhung der Raumtemperatur (30-32°C) die Proteinkatabolie und der Energieumsatz vermindern (Davies und Liljedahl 1970,Birke et al. 1972,Wilmore et al. 1974 a).

2.5. Die Beeinträchtigung der Aminosäurenverwertung infolge gestörten Endokriniums (Trauma)

Die posttraumatische Phase ist gekennzeichnet durch Störungen im Protein-,Glukose- und Fettstoffwechsel.Außerdem kommt es zu einer beträchtlichen Erhöhung des Energieumsatzes

(Gazzaniga et al. 1978,Kien et al. 1978 b).

2.5.1. Der posttraumatische Proteinstoffwechsel

Nach Traumen (Operationen,Unfällen,Verbrennungen etc.) kommt es zu einem erhöhten Stickstoffverlust.Dieser ist abhängig vom Ernährungszustand,Geschlecht und Alter des Patienten.Die größten N-Verluste zeigen muskulöse junge Männer,während ältere,weniger gut ernährte Patientinnen bei gleichen Verletzungen geringere N-Verluste aufweisen (Kinney et al. 1970).
Die folgende Tabelle zeigt die Abhängigkeit des N-Verlustes von der Art des Traumas.

	Mean total urine nitrogen and other urea nitrogen (g N/M^2/day)
Elective Surgery	
Early days (1-4)	5,2 ± 1,9
Late days (18-21)	3,1 ± 1,2
Sepsis (20 days)	7,1 ± 3,3
Trauma (30 days)	8,3 ± 3,1
Burns (30 days)	7,7 ± 1,9

(nach Duke et al. 1970)

Gleichzeitig wird aus dieser Tabelle ersichtlich,daß die Dauer der posttraumatischen Proteinkatabolie abhängig ist von der Schwere des Traumas.Bei unkomplizierten operativen Eingriffen (Gastrektomie,Vagotomie und Pyloroplastik,etc.) dauert die katabole Phase ungefähr 3-5 Tage.Während der sich anschließenden anabolen Phase gehen die N-Ausscheidungen weiter zurück und erreichen schließlich wieder präoperative Werte (Tweedle et al. 1973,Duke et al. 1970,Johnston et al. 1966). Bei großen Operationen (Hartig 1969),Verbrennungen (Wilmore et al. 1973,1974 a,b),Schädel-Hirn-Traumen (Haider et al. 1975 b) und septischen Komplikationen dauert die katabole

Phase sehr viel länger.

Wie schon im ersten Kapitel erwähnt, existieren unterschiedliche Auffassungen über das Zustandekommen der posttraumatischen Proteinkatabolie.

Die nach Traumen beobachteten erhöhten N-Verluste werden allgemein als eine gesteigerte Proteinkatabolie gedeutet, wobei vor allem die Muskelproteine vom Abbau betroffen sind (Cuthbertson et al. 1972). Nach Versuchsergebnissen von Hartig et al. (1970 a,b) an Ratten und operierten Menschen (Hartig et al. 1976) ist diese Katabolie zurückzuführen auf eine gesteigerte Proteinabbaurate bei unveränderter Syntheserate. Auf der anderen Seite konnten O'Keefe et al. (1974) und Waterlow et al. (1977) aufgrund von Messungen der Proteinumsatzraten mittels Zufuhr von radioaktiv markierten Aminosäuren nachweisen, daß die posttraumatisch auftretenden negativen N-Bilanzen durch eine signifikante Reduktion der Proteinsyntheserate bei gleichbleibender Abbaurate verursacht werden. Bei septischen Komplikationen, die ebenfalls zu erhöhten N-Verlusten führen, scheinen sowohl die Synthese- als auch die Abbaurat der Proteine gesteigert zu sein (Long et al. 1977 c).

2.5.2. Hormonelle Einflüsse bei der Entstehung der posttraumatischen Proteinkatabolie

Es besteht eine enge Wechselbeziehung zwischen der jeweiligen Stoffwechsellage und der hormonellen Aktivität. Man versucht daher, über die Messung der zirkulierenden Hormone Einblicke in die posttraumatischen Veränderungen des Stoffwechsels zu erhalten.

Im Zusammenhang mit dem Proteinstoffwechsel interessieren vor allem die Hormone, die proteinanabol bzw. proteinkatabol wirksam sind. Katabol wirken Glukokortikoide, indirekt eventuell auch Glukagon. Hingegen sind Insulin, STH und Androgene proteinanabole Hormone.

2.5.2.1. Veränderungen der Insulinsekretion und -wirksamkeit

Das wichtigste proteinanabole Hormon ist das Insulin. Während der posttraumatischen Phase kommt es zu einer Störung der Insulinsekretion und/oder der peripheren Insulinwirksamkeit.

2.5.2.1.1. Hemmung der Insulinsekretion

Eine gehemmte Insulinsekretion findet sich bei hämorrhagischen Schockzuständen (Carey et al. 1970). Allison und Mitarbeiter (1968) konnten bei Verbrennungspatienten während der Schockphase eine verminderte Insulinsekretion nach intravenöser Glukosebelastung nachweisen. Die basalen Insulinspiegel waren zwar erhöht, im Vergleich zu den ebenfalls erhöhten Blutglukosekonzentrationen waren sie jedoch relativ zu niedrig, was ebenfalls für eine Störung der Insulinsekretion spricht.

Auch intraoperativ kommt es zu einer Hemmung der Insulinsekretion. Dabei ist das Ausmaß dieser Störung der Insulinsekretion abhängig von der Schwere des operativen Eingriffes (Wright et al. 1974, Stremmel 1973/74). Eine verminderte Insulinsekretion konnte auch in der frühen posttraumatischen Phase nach Schädel-Hirn-Traumen nachgewiesen werden. Patienten mit schwereren Schädelverletzungen zeigten nach definierter Glukosezufuhr einen geringeren Insulinanstieg als Patienten mit leichteren Verletzungen. Gleichzeitig war bei den Schwerverletzten die Nüchternglukosekonzentration höher als bei den Patienten mit leichten Schädeltraumen, während umgekehrt die Insulinspiegel im Nüchternserum bei den leichter Traumatisierten höher waren als bei den Schwerverletzten (King et al. 1971). Diese Störung der Insulinsekretion wird von den Autoren auf eine gesteigerte Katecholaminsekretion zurückgeführt. Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen die Befunde von Haider et al. (1975 c) hinsichtlich der Katecholaminausscheidung Schädel-Hirn-Traumatisierter. Es konnte gezeigt werden, daß die Katecholaminsekretion bei schwer traumatisierten Patienten höher war als bei denen mit leichteren Schädeltraumen.

Entstehungsmechanismus der gehemmten Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wird unter anderem durch das autonome Nervensystem reguliert (Misbin et al. 1970,Porte et al. 1976). Dabei wird die basale Insulinsekretion nach Befunden von Robertson und Porte (1973) durch das Wechselspiel von alpha- und beta-adrenergen Aktivitäten beeinflußt,wobei eine Erregung von alpha-Rezeptoren die Insulinsekretion hemmt,während die endogene beta-adrenerge Aktivität eine Stimulation der Insulinsekretion verursacht und so zu einem langsamen Anstieg der Insulinspiegel im Blut führt.In den Versuchen von Robertson und Porte (1973) kam es unter einer Adrenalinzufuhr zu einem Abfall der Insulinsekretion,der durch gleichzeitige Gabe von alpha-Rezeptorenblockern aufgehoben werden konnte,während beta-Rezeptorenblocker keinen Einfluß auf die durch Adrenalininfusion hervorgerufene Hemmung der Insulinsekretion hatte. Auch eine Infusion von Noradrenalin führt bei Gesunden zu einem signifikanten Anstieg der Blutglukosekonzentration,ohne daß gleichzeitig ein Anstieg der Insulinspiegel zu verzeichnen ist.Dies weist darauf hin,daß auch Noradrenalin eine Hemmung der Insulinsekretion bewirkt (Hanson et al. 1973).

Wright und Mitarbeiter (1974) konnten nachweisen,daß in Abhängigkeit von der Schwere eines operativen Eingriffs die Katecholaminausscheidung im Urin zunahm,so daß für die oben erwähnte verminderte Insulinsekretion während der intra- und postoperativen Phase die hemmende Wirkung hoher Katecholaminspiegel anzunehmen ist.Hiebert und Mitarbeiter (1973) untersuchten bei adrenalektomierten Affen mit hämorrhagischem Schock den Insulin- und Glukosemetabolismus während einer Adrenalinzufuhr.Dabei war eine dosisabhängige Hemmung der Insulinsekretion durch Adrenalin nachweisbar.Die Gabe eines alpha-Rezeptorenblockers während der Adrenalininfusion führte zu einer Aufhebung des hemmenden Effektes von Adrenalin auf die Insulinsekretion.Eine gleichzeitige Infusion von Adrenalin und beta-Rezeptorenblockern führte zu einer niedrigeren Insulinsekretionsrate als eine alleinige Adrenalininfusion.

Dies stimmt mit der Auffassung von Robertson und Porte (1973) überein,daß eine beta-adrenerge Stimulation eine Steigerung der Insulinsekretion hervorruft.

Nach chirurgischen Eingriffen,Angst,Traumen,vor allem aber nach Blutverlusten,kommt es bekanntlich zu einer Steigerung der Aldosteronsekretion und infolgedessen zu einer erhöhten tubulären Na^+ Rückresorption und zu einer gesteigerten K^+ Ausscheidung im Urin.Es entsteht eine Hypokaliämie,welche einen diabetogenen Effekt bewirkt:die Insulinsekretion ist verringert und es treten diabetische Glukosetoleranzkurven auf (Ganong,Physiologie,1972).Über einen weiteren Faktor,der während der posttraumatischen Phase für die im Vergleich zu den Glukosekonzentrationen relativ zu niedrigen Insulinspiegel verantwortlich sein könnte,berichten Meguid und Mitarbeiter (1975). Die Autoren konnten bei traumatisierten Patienten während der ersten 48 h nach dem Trauma eine signifikant erhöhte Insulinausscheidung mit dem Urin beobachten.Die Nierenfunktion dieser Patienten war dabei nicht gestört.

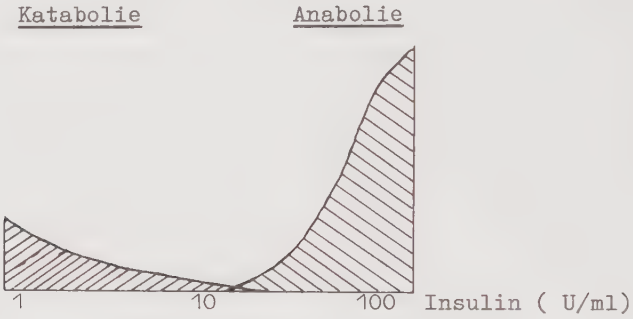
2.5.2.1.2. Verminderte periphere Insulinwirksamkeit

Von der katecholamininduzierten Hemmung der Insulinsekretion während der frühen posttraumatischen Phase ist das Phänomen der verminderten Insulinwirksamkeit bzw. erhöhten Insulinresistenz abzugrenzen.Das Zustandekommen der posttraumatischen Insulinresistenz ist komplex und bis heute noch ungeklärt.

Zunächst soll der Begriff "Insulinresistenz" erläutert werden.Unter normalen physiologischen Umständen sind hohe Insulinspiegel Zeichen einer anabolen Stoffwechsellage (Proteinbiosynthese,Lipidsynthese,Glykogenspeicherung),während niedrige Insulinkonzentrationen katabole Vorgänge signalisieren (Proteinabbau,Lipolyse,Glykogenabbau) (Cahill 1971).

Aus der einer Arbeit von Cahill (1971) entommenen Abbildung wird deutlich,daß in Situationen,die zur Insulinresistenz führen, der "Nullpunkt",d. h. die Insulinkonzentration,bei deren Unterschreiten insgesamt katabole Vorgänge stattfinden, nach "rechts" verschoben wird.Anders ausgedrückt bedeutet dies,

daß bei einer Insulinresistenz höhere Insulinkonzentrationen als im Normalzustand notwendig sind,um anabole Prozesse in Gang zu setzen.Unter normalen physiologischen Bedingungen erleichtert Insulin die Aufnahme von Glukose ins Muskel- und Fettgewebe,wo Glukose zu Glykogen oder Triglyzeriden umgewandelt und gespeichert wird.Hohe Insulinspiegel bewirken demnach eine Erniedrigung des Blutglukosespiegels,während umgekehrt niedrige Blutglukosekonzentrationen zu einer Verminderung der Insulinsekretion führen.



Insulinsensivität	Insulinresistenz
Bewegung	STH
Aktivität	Glukokortikoide
	Trauma
	andere Faktoren

(nach Cahill 1971)

Das Phänomen der Insulinresistenz läßt sich relativ einfach am Verhalten der Insulin- und Glukosekonzentrationen im Blut aufzeigen.Zeichen einer Insulinresistenz sind über die Norm erhöhte Glukosekonzentrationen bei gleichzeitig erhöhten Insulinspiegeln im Nüchternzustand bzw. eine übersteigerte Insulinsekretion auf eine definierte Glukosezufuhrrate.Es gibt

zahlreiche Untersuchungen,die diese Insulinresistenz während der posttraumatischen Phase belegen.

Ross und Mitarbeiter (1966) konnten bei operierten Patienten bis zum 3. postoperativen Tag eine erhöhte Nüchternblutzuckerkonzentration und eine verschlechterte Glukosetoleranz beobachten.Die Insulinkonzentrationen im Nüchternserum waren erhöht. Die Zufuhr von Glukose führte zu einer übersteigerten Insulinsekretion.Geser und Schultis (1970) zeigten,daß während der ersten postoperativen Phase (1.-4. Tag) erhöhte Nüchternblutzuckerwerte auftraten,während in der zweiten postoperativen Phase (5.-8. Tag) die Nüchternblutzuckerkonzentrationen normal waren.Gleichzeitig kam es nach intravenöser Glukosezufuhr in der frühen postoperativen Phase zu signifikant über die präoperativen Werte erhöhten Insulinkonzentrationen,was als Zeichen einer Insulinresistenz gedeutet wird.Ähnliche Beobachtungen konnten Allison und Mitarbeiter (1968) bei ihren Verbrennungspatienten machen,die die Schockphase überwunden hatten. Auch aus anderen Untersuchungen geht hervor,daß es während der postoperativen/posttraumatischen Phase nach einer intravenösen Glukosebelastung zu signifikant über die Norm erhöhten Insulinsekretionen kommt (Sanderson und Deitel 1974,King et al. 1971, Stremmel 1973/74,Meguid et al. 1975).

Versuche an septischen operierten Ratten zeigten,daß die insulinabhängigen Gewebe (Muskulatur,Fettgewebe) in unterschiedlichem Maße von der Entwicklung der Insulinresistenz betroffen werden (Ryan et al. 1974).Bei fastenden operierten Ratten mit Sepsis war die Insulinkonzentration im Blut dreimal so hoch wie bei fastenden normalen Tieren.Hingegen waren die Glukosekonzentrationen in beiden Kollektiven gleich,was auf eine Insulinresistenz hindeutet.Als Beurteilungskriterium für das Ausmaß der Insulinresistenz in unterschiedlichen Geweben diente die Bestimmung der Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität.Dieses Multienzymsystem wird durch Insulin in den aktiven Komplex überführt.Die bei den septischen Ratten gemessenen hohen Insulinspiegel führten im Fettgewebe zu einer signifikanten Steigerung der Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität gegenüber den bei

fastenden Tieren gemessenen Werten. Gleichzeitig damit verbunden war ein Anstieg der Oxidation von ^{14}C-Glukose zu $^{14}CO_2$ im Fettgewebe. Daneben hatten die septischen fastenden Ratten gegenüber den gesunden Tieren signifikant niedrigere Konzentrationen an freien Fettsäuren und Ketonkörpern im Blut, was für eine durch die posttraumatisch erhöhten Insulinspiegel bewirkte Hemmung der Lipolyse bei den septischen Ratten spricht.

Im Gegensatz dazu war die Pyruvatdehydrogenase-Aktivität im Zwerchfell septischer operierter Ratten trotz der gesteigerten Insulinspiegel nicht erhöht. Auch die Verstoffwechselung von ^{14}C-Glukose zu $^{14}CO_2$ war im Muskelgewebe nicht erhöht. Diese Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß in der posttraumatischen Phase, zumindest bei septischen Komplikationen, das Muskelgewebe eine Insulinresistenz entwickelt, während das Fettgewebe unbeeinflußt bleibt.

Als ein weiteres Zeichen der Insulinresistenz könnten auch die während der postoperativen Phase trotz erhöhter Insulinspiegel beobachteten Verschiebungen des Muskelproteinstoffwechsels zur katabolen Seite angesehen werden.

Entstehungsmechanismen der Insulinresistenz

Aus der oben gezeigten Abbildung über das Phänomen der Insulinresistenz geht hervor, daß u.a. ein Anstieg der Konzentrationen von insulinantagonistisch wirksamen Hormonen für die Insulinresistenz verantwortlich ist. Zu diesen Hormonen gehören das STH, die Glukokortikoide und das Glukagon. Als nichthormonelle Insulinantagonisten spielen die unveresterten Fettsäuren und Ketonkörper im Blut eine Rolle. Sowohl die freien Fettsäuren als auch die Ketonkörper sind in der posttraumatischen Phase erhöhte (Allison et al. 1968, Birke et al. 1972, Rowlands et al. 1976).

Daneben wird aber auch das Vorhandensein eines "active agent" im Blut diskutiert, der zu einer Veränderung der Insulinwirksamkeit in den peripheren Organen führen soll. Clowes und Mitarbeiter (1976) berichten, daß eine Infusion von 5 ml Plasma

von traumatisierten bzw. septischen Patienten in die Femoralarterie von Schweinen innerhalb von 30 Minuten eine Steigerung der Durchblutung,der Laktatproduktion und eine Verminderung der Glukoseaufnahme der Muskulatur bewirkte.Ähnliche Befunde konnten auch bei Kaninchen erhoben werden.Als auslösender Faktor für die Entwicklung der Insulinresistenz der Muskulatur wurde aus dem Plasma der traumatisierten bwz. septischen Patienten eine Substanz mit einem Molekulargewicht zwischen 1000 und 10000 identifiziert.

2.5.2.2. Sekretionsraten und Plasmakonzentrationen Insulinantagonistisch wirkender Hormone

2.5.2.2.1. Das Wachstumshormon

Ross und Mitarbeiter (1966) beobachteten nach abdominellen Eingriffen einen postoperativen Anstieg der STH-Konzentrationen im Blut.Stremmel (1973/74) konnte bei Bauchoperationen intraoperativ einen signifikanten Konzentrationsanstieg des Wachstumshormons nachweisen.Bei Polytraumatisierten kommt es in der frühen posttraumatischen Phase zu einer gesteigerten STH-Sekretion (Jürgens et al. 1978).Als einen möglichen Entstehungsmechanismus für den intraoperativen Konzentrationsanstieg des STH diskutieren einige Autoren (Vigas und Mitarbeiter 1977) eine durch zentrale alpha-adrenerge Neurone vermittelte Stimulation der STH Sekretion.Von Vigas konnte gezeigt werden,daß eine Infusion von alpha-Rezeptorenblockern einen intraoperativen Anstieg der STH Spiegel verhinderte.

Popp et al. (1977) hingegen konnten bei Kindern mit Verbrennungen keinen signifikanten Anstieg der STH-Sekreiton nachweisen.Carstensen und Mitarbeiter (1972) beobachteten während der postoperativen Phase keinen Anstieg der STH Spiegel.

Bei gesunden Probanden führten Noradrenalininfusionen zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg von Glukose und freien Fettsäuren im Blut.Hingegen war die STH Sekretion vermindert.Dies deutet darauf hin,daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen der STH sekretionshemmende Effekt erhöhter Blut-

zuckerkonzentrationen stärker ist als die adrenerge Stimulation der STH Sekretion.

Das Wachstumshormon (STH) ist neben dem Insulin ein wichtiges proteinanabol wirkendes Hormon.Es besitzt somit hinsichtlich des Proteinstoffwechsels eine insulinähnliche Wirkung. Hingegen wirkt das STH in Bezug auf den Glukose- und Fettstoffwechsel insulinantagonistisch.Die Frage,welche Rolle das STH in der posttraumatischen Phase im Zusammenhang mit den Veränderungen im Proteinstoffwechsel spielt,ist unklar.Möglicherweise ist eine während der posttraumatischen Phase erhöhte STH Sekretion ein Versuch des Organismus,einen übermäßigen Proteinverlust zu verhindern.Interessant ist,daß Selye (1951a) schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen hat,daß das STH zahlreiche Abwehrreaktionen auf "Streß" fördert,z.B. die Granulombildung,den Gewebeaufbau und die Infektresistenz.

2.5.2.2.2. ACTH und Glukokortikoide

Bei Kälte und Streß wird vermehrt ACTH aus der Hypophyse freigesetzt,wodurch die Glukokortikoidsekretion der Nebennierenrinde gesteigert wird (Selye 1951 a,b).Konrad (1966) konnte nach Lungenoperationen eine Erhöhung der Glukokortikoidausscheidung im Urin nachweisen.Diese erreichte in den ersten 2 Tagen nach der Operation den höchsten Wert,um dann abzusinken.Ab dem 5. postoperativen Tag lagen die Ausscheidungen im Bereich der präoperativ gemessenen Werte.King et al. (1970) beobachteten bei Patienten mit Operationen an der Wirbelsäule signifikant gesteigerte Plasmakortisolkonzentrationen.Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zeigten über die Plasmakortisolkonzentrationen der operierten Patienten signifikant erhöhte Werte,wobei jedoch keine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Plasmakortisolkonzentration festgestellt werden konnte. Außerdem kam es zu einer Störung der zirkadianen Rhythmik der Kortisolsekretion.Verbrennungen führen zu einer deutlich ausgeprägten Glukokortikoidsekretion in der unmittelbaren posttraumatischen Periode (Popp et al. 1977).Möglicherweise kommt es in der frühen Phase nach einem Trauma zu einer Störung des

Feed-Back-Regulationsmechanismus zwischen ACTH- und Glukokortikoidsekretion,da die Sekretion beider Hormone parallel ansteigt (Thorén 1974).

Das Signal für die Auslösung dieser gesteigerten ACTH- und Kortisolsekretion wird über afferente Bahnen vom Wund- und Operationsgebiet zum Zentralnervensystem geleitet.Brandt und Mitarbeiter (1976) wiesen nach,daß bei operierten Patientinnen (Hysterektomie) durch eine Blockade der afferenten Nervenfasern mittels Epiduralanalgesie ein Anstieg der Kortisolsekretion bis 6 h nach dem Hautschnitt verhindert wird.Hingegen zeigten Patientinnen mit Allgemeinnarkose von der ersten bis sechsten Stunde nach dem Hautschnitt signifikant erhöhte Plasmakortisolkonzentrationen.Bei Operationen im Thorax- und oberen Bauchraum bewirkt eine Epiduralanästhesie hingegen keine Reduktion der postoperativ gesteigerten Kortisolsekretion,da die aus diesen Gebieten kommenden Afferenzen über den Vagus zum Zentralnervensystem geleitet werden (Bromage et al. 1971).

Narkosemittel können durch Herabsetzung der Kortisolbindung an Albumin zu einem Anstieg des freien Kortisols im Plasma führen.Nach Operationen ist die Bindungsfähigkeit von Transkortin vermindert,was ebenfalls zu einer Erhöhung des freien Plasmakortisols führt (Kehlet et al. 1974).

2.5.2.2.3. Glukagon und der Insulin:Glukagon-Quotient

Das Konzentrationsverhältnis von Insulin und Glukagon,der sogenannte Insulin:Glukagon (I:G) -Quotient,ist in letzter Zeit Gegenstand vieler Untersuchungen geworden.

Nach der Theorie von Unger (1971) ist dieser I:G-Quotient abhängig von dem jeweiligen endogenen Glukosebedarf des Organismus.Den niedrigsten Wert (0,4) findet man nach längeren Fastenperioden,die höchsten Werte (16) beobachtet man hingegen bei Glukoseinfusionen.Unter normalen Ernährungsbedingungen beträgt der I:G-Quotient ungefähr 3,8.Gleichzeitig ist dieser Quotient ein Zeichen der jeweiligen Stoffwechsellage.Dabei gilt ein hoher Quotient als Hinweis für eine anabole Stoffwechselsituation mit Synthese von Proteinen und Speicherung von Glykogen

und Fett.Hingegen ist ein niedriger Quotient das Charakteristikum einer allgemeinen Katabolie:die glukoplastischen Aminosäuren,die entweder endogen durch Proteinabbau freigesetzt oder mit der Nahrung verabreicht werden,unterliegen einem Umbau zu Glukose,wobei es gleichzeitig zu einem Anstieg der Harnstoffproduktion kommt.Daneben werden die Fettreserven mobilisiert und die Glykogendepots abgebaut.Zahlreiche Untersuchungen bestätigen,daß es während der posttraumatischen Phase zu einer Erniedrigung des I:G-Quotienten und den geschilderten Stoffwechselumstellungen kommt.

Wilmore und Mitarbeiter (1974 c,d) untersuchten bei Patienten mit Verbrennungen das Verhalten des I:G-Quotienten.Trotz hoher Glukosezufuhr (200-400 g/Tag) und gesteigerter Blutzuckerspiegel waren die Glukagonkonzentrationen erhöht (Mittelwert $\pm$ SEM = 327 $\pm$ 42 pg/ml).Im Vergleich dazu betrugen die Glukagonspiegel fastenter Probanden 75$\pm$4 pg/ml.Die Insulinspiegel bei den Verbrennungspatienten variierten sehr stark (5,5-200 U/ml). 6 der 11 untersuchten Patienten hatten einen I:G-Quotienten unter 2.Mit zunehmendem zeitlichen Abstand von dem Trauma und fortschreitender Heilung der Verbrennungen kam es zu einer Normalisierung des I:G-Quotienten.Meguid et al. (1974) konnten bei traumatisierten Patienten eine Abhängigkeit zwischen der Schwere der Verletzungen und dem Anstieg der Glukagonkonzentrationen in den ersten 24 h nach dem Trauma feststellen.Bei den Schwerverletzten war der Anstieg signifikant,während bei Patienten mit leichteren Verletzungen kein Anstieg zu verzeichnen war.Die Insulinkonzentrationen waren sowohl bei den leicht- als auch schwerverletzten Patienten gleich,allerdings im Vergleich zu den erhöhten Blutzuckerwerten zu niedrig.Dies spricht für die Hemmung der Insulinsekretion während der frühen posttraumatischen Phase.Shuck und Mitarbeiter (1975) konnten ebenfalls verifizieren,daß bei Verbrennungspatienten in den ersten 24 h nach dem Trauma die Glukagonspiegel erhöht waren.Nach Argininfusionen kam es bei den Verbrennungspatienten zu einem sehr viel stärkeren Anstieg der Plasmaglukagonspiegel als bei Normalpersonen.Eine Glukoseinfusion führte zu keiner Verände-

rung des Glukagonspiegels bei den Verbrennungspatienten. Ähnliche Befunde wurden von Lindsey und Mitarbeitern (1974) erhoben. Bei Patienten mit schwersten Verbrennungen und Schocksymptomatik fanden sich signifikant erhöhte Blutzuckerwerte und Glukagonkonzentrationen sowie normale Insulinspiegel. 17 der 20 untersuchten Patienten hatten einen signifikant erniedrigten I:G-Quotienten (1,5±0,2 im Vergleich zum normalen Fastenwert 3,8±0,2). Bei Patienten mit großen Operationen ohne Schocksymptomatik konnten dagegen weder intraoperativ noch postoperativ signifikante Anstiege der Glukagonkonzentrationen beobachtet werden. Hingegen fanden Russel und Mitarbeiter (1975), daß während und nach Operationen die Glukagonspiegel signifikant anstiegen. Die Glukagonkonzentrationen blieben bis zum 4. postoperativen Tag erhöht. Bei Patienten mit postoperativen Komplikationen war der Glukagonanstieg noch ausgeprägter. Die Insulinspiegel zeigten während der intraoperativen Phase trotz ansteigender Glukosekonzentrationen eine abfallende Tendenz. Während des postoperativen Verlaufs waren sowohl die Insulin- als auch die Glukosekonzentrationen im Blut erhöht, was für das Vorliegen einer Insulinresistenz spricht.

Auch bei schweren bakteriellen Infektionen steigt die Glukagonsekretion, wobei auch hier wieder die Höhe der Glukagonspiegel im Plasma proportional der Schwere der Infektion ist (Rocha et al. 1973).

Die Frage, wie die Steigerung der Glukagonsekretion bei gleichzeitiger Erhöhung der Blutglukosekonzentrationen zustande kommt, ist noch ungeklärt. Da nach den Untersuchungen von Wilmore et al. (1973) eine positive Korrelation zwischen der Katecholaminausscheidung und den Glukagonspiegeln im Plasma besteht, könnte eine gesteigerte adrenerge Aktivität zu einer Stimulation der alpha-Zellen des Pankreas führen. Erhöhte Katecholaminkonzentrationen im Plasma finden sich auch in den Situationen, in denen die Glukagonspiegel erhöht sind, so z.B. nach schweren postoperativen Infektionen (Groves et al. 1973), nach Verbrennungen (Birke et al. 1972, Wilmore et al. 1973, 1974 a) und nach schweren Schädel-Hirn-Traumen (Haider et al. 1975 c).

Auf der anderen Seite führen aber auch eine exogene Glukokortikoidzufuhr bzw. eine pathologisch gesteigerte Glukokortikoidsekretion bei Morbus Cushing zu signigikant erhöhten basalen Glukagonspiegeln.Gleichzeitig wird die Sensibilität der alpha Zellen des Pankreas gesteigert,auf eine intravenöse Alanin- bzw. orale Proteingabe mit einer Sekretion von Glukagon zu reagieren.Sowohl bei Patienten mit exogener Dexamethasonzufuhr als auch bei den an Morbus Cushing erkrankten Patienten waren die Plasmaalaninspiegel signifikant erhöht.Da in beiden Patientengruppen eine direkte Korrelation zwischen Alaninplasmakonzentration und Glukagonspiegeln bestand,muß neben der durch die Glukokortikoide hervorgerufenen Stimulation der Glukagonsekretion auch eine durch die erhöhten Alaninspiegel verursachte Sekretionssteigerung des Glukagons diskutiert werden (Wise et al. 1973).Da die Glukokortikoidsekretion,wie schon erwähnt, posttraumatisch ansteigt,ist ein solcher Mechanismus einer glukokortikoidinduzierten Sekretionssteigerung des Glukagons auch während der posttraumatischen Phase möglich.

Die Glukagonsekretion scheint aber auch durch direkte sympathische bzw. parasympathische Innervation beeinflußt zu werden.Unter normalen Bedingungen führt ein über den Vagus vermittelter Reiz zu einer Steigerung der Glukagonsekretion,welche durch Gabe von Atropin gehemmt werden kann (Bloom et al. 1974).Unter Streßbedingungen soll nach einer Hypothese derselben Autorengruppe infolge einer erhöhten sympathischen Innervation die Glukagonsekretion gesteigert werden.

Somit unterliegt die Glukagonsekretion sowohl einer Beeinflussung durch Substrate (z.B. Glukose,Aminosäuren) als auch durch Hormone (Glukokortikoide,Somatostatin etc.) und Neurotransmitter (Katecholamine,Acetylcholin).Unklar ist jedoch,welche relative Bedeutung den einzelnen Faktoren zukommt (Porte et al. 1976).

2.5.2.2.4. Katecholamine

Eine bedeutende Rolle spielen die Katecholamine bei den posttraumatischen Stoffwechselveränderungen (Wilmore et al. 1974a, Herndon et al. 1977).Wie schon erwähnt,kommt es intra- und postoperativ zu einer gesteigerten Katecholaminsekretion,wobei das Ausmaß und die Dauer von der Schwere des Operationstraumas abhängen (Wright et al. 1974).Groves und Mitarbeiter (1973) berichten,daß bei unkomplizierten Operationen die postoperativen Katecholaminspiegel im oberen Bereich der Norm lagen.Beim Hinzutreten von septischen Komplikationen ergaben sich jedoch signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen der Katecholamine,wobei die Noradrenalinspiegel höher lagen als die des Adrenalins.Außerdem waren die Noradrenalinspiegel oft noch erhöht,als die Adrenalinkonzentrationen im Plasma schon wieder normale Werte erreicht hatten.Lamke und Mitarbeiter (1972) konnten bei gesunden Probanden zeigen,daß die Umgebungstemperatur einen entscheidenden Einfluß auf die Katecholaminsekretion hat.Unbekleidete Versuchspersonen zeigten bei niedrigen Umgebungstemperaturen eine signifikant gesteigerte Katecholaminausscheidung im Urin gegenüber Versuchspersonen bei einer höheren Umgebungstemperatur.Gleichzeitig kam es zu einer signifikanten Steigerung der Energieproduktion,wobei eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Katecholaminausscheidung und dem Energieumsatz bestand.Nach Verbrennungen kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung der Katecholaminausscheidung.Untersuchungen von Birke und Mitarbeitern (1972) zufolge ist dabei die Noradrenalinausscheidung sehr viel höher und langandauernder als die von Adrenalin.Auch Wilmore et al. (1974 a) konnte bei Verbrennungspatienten einen solchen Anstieg der Katecholaminausscheidung im Urin nachweisen.Beim Auftreten von septischen Komplikationen kam es zu einer weiteren Steigerung dieser Katecholaminausscheidung.

Schädel-Hirn-Traumen führen in Abhängigkeit von der Schwere und den neurologischen Ausfallerscheinungen zu einer gesteigerten Katecholaminausscheidung im Urin,wobei aich bei dieser Verletzungsart die Ausscheidung von Noradrenalin höher ist als

die von Adrenalin (Haider et al. 1975 c).

2.5.2.3. Wirkung einzelner Hormone auf den Proteinstoffwechsel

2.5.2.3.1. Proteinanabol wirkende Hormone

Eines der wichtigsten proteinanabol wirksamen Hormone ist das Insulin. Die Wirkung des Insulins auf den Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel einzelner Gewebe geht aus der folgenden Tabelle hervor. (Tabelle und Literaturangaben bei Lacy 1973).

Wirkung des Insulins auf isolierte Gewebe

Wirkung auf extrahepatische Gewebe

1. Steigerung der Inkorporation von radioaktiv markierten Aminosäuren in Proteine
2. Insulin steigert die Inkorporation von radioaktiv markierten Aminosäuren in Proteine unabhängig vom Vorhandensein von Glukose
3. Insulin steigert die Inkorporation von intrazellulären Aminosäuren bei Abwesenheit extrazellulärer Aminosäuren
4. Steigerung der Peptidbildung
5. Insulin steigert den Eintritt von nichtmetabolisierbaren Aminosäuren in die Zellen
6. Steigerung der Akkumulation einiger natürlich vorkommender Aminosäuren in den Zellen
7. Insulin stimuliert die intrazelluläre Akkumulation von einigen natürlich vorkommenden Aminosäuren auch bei einer gleichzeitig gehemmten Proteinbiosynthese

Wirkung des Insulins auf das Lebergewebe

1. Insulin hemmt die Umwandlung von Aminosäuren in Glukose
2. Verminderung der Aufnahme einiger Aminosäuren durch die isolierte, perfundierte Leber
3. Verminderung der Proteolyse

Das Wachstumshormon (STH) wirkt ebenfalls proteinanabol.Unter seinem Einfluß kommt es zu einer verringerten Ausscheidung von Stickstoff im Urin.Die Förderung der Entzündungsreaktionen durch das STH ist schon weiter oben erwähnt worden.Daneben steigert das Wachstumshormon auch die Synthese von Kollagen. Die Zufuhr von STH bewirkt sowohl bei normalen Patienten als auch bei solchen mit Wachstumsstörungen (STH-Mangel) einen Abfall der Plasmaaminosäurenkonzentrationen.Dieser Effekt ist bei den Patienten mit STH-Mangel deutlicher ausgeprägt.Der Konzentrationsabfall der Plasmaaminosäuren nach STH Verabreichung wird auf einen durch das STH gesteigerten Aminosäurentransfer in die Zellen zurückgeführt (Stahnke et al. 1977). Daneben steigert das STH die Biosynthese aller RNS Arten.

2.5.2.3.2. Proteinkatabol wirkende Hormone

Die Rolle der Glukokortikoide im Proteinstoffwechsel ist hinreichend bekannt.Es wird heute allgemein akzeptiert,daß Glukokortikoide eine Katabolie von Muskelproteinen und eine Negativierung der N-Bilanzen hervorrufen.Eine Verabreichung von Glukokortikoiden führt zu einer Verminderung der Synthese von Muskelproteinen,indem sie einmal die Fähigkeit der Muskelzellen,Aminosäuren aus dem Extrazellularraum aufzunehmen,vermindern.Gleichzeitig hemmen die Glukokortikoide den Einbau radioaktiv markierter Aminosäuren in die Muskelproteine,wobei die durch Glukokortikoide hervorgerufenen Veränderungen der Struktur und Funktion der Ribosomen eine Rolle spielen.Außerdem wird durch die Glukokortikoide aber auch eine Steigerung der Proteinabbaurate der Muskulatur hervorgerufen.Durch diese insgesamt katabolen Prozesse in der Muskulatur werden vermehrt Aminosäuren frei,die zur Leber und anderen Organen transportiert werden (Übersicht:Mayer und Rosen 1977).Hohe Dosen von Glukokortikoiden verursachen bei Ratten einen starken Anstieg der 3-Methylhistidinausscheidung als Zeichen eines gesteigerten Muskelproteinkatabolismus (Munro und Young 1978).

Im Lebergewebe beobachtet man nach Glukokortikoidinjektionen

und Traumen einen Anstieg des Protein- und RNS-Gehaltes (Gilder et al. 1970).In der Leber findet demnach unter der Glukokortikoidwirkung eine verstärkte Synthese bestimmter Proteine statt.Es kommt zu einer Induktion der an der Glukoneogenese beteiligten Enzyme.Gleichzeitig führen die Glukokortikoide zu einer Aktivitätserhöhung aminosäurenabbauender Enzyme,z.B.der Prolin-Oxidase (Kowaloff et al. 1977).Daneben bewirken Glukokortikoide eine Förderung der Aminosäurenaufnahme durch die Leber.Alle geschilderten Wirkungsweisen der Glukokortikoide sind denen des Insulins entgegengesetzt.Unklar ist die Rolle des Glukagons als proteinkatabol wirksames Hormon.Wie weiter oben gezeigt,kommt es nach Operationen und anderen Traumen zu einem Anstieg der Glukagonsekretion und zu einer Verminderung des I:G-Quotienten bei gleichzeitig erhöhten N-Ausscheidung im Harn.

Brennan und Mitarbeiter (1973) untersuchten den Einfluß von Glukagoninfusionen (0,1 mg/Tag über 4 Tage) bei gesunden Probanden,die 5 Wochen gefastet hatten.Es konnte ein Abfall der Plasmaalaninkonzentration bei gleichzeitig erhöhter Alaninhalbwertszeit und signifikant erniedrigter Harnstoffausscheidung im Urin beobachtet werden.Dies deutet nach Ansicht der Autoren darauf hin,daß die Alaninfreisetzung bzw. Alaninproduktion der Muskulatur vermindert war.Gleichzeitig sprechen diese Befunde für eine verminderte hepatische Glukoneogenese. Ursache für diese verminderte Glukoneogenese der Leber trotz der infolge exogener Glukagonzufuhr erhöhten peripheren Glukagonkonzentrationen könnte in einer feed-back-Hemmung der endogenen Glukagonsekretion liegen.Dadurch würde es im Portalblut insgesamt zu einem Abfall der Glukagonkonzentration kommen,die normalerweise in diesem Kreislaufabschnitt mehrfach höher liegt als im peripheren Blut.

Weiterhin konnte gezeigt werden,daß während der Glukagoninfusion die Plasmaglutaminspiegel signifikant abfielen,während die Ammoniak- und Ketosäurenausscheidung im Urin zunahm .Gleichzeitig waren die Glukosekonzentrationen im Blut normal.Diese Befunde deuten die Autoren dahingehend,daß in der Niere eine

vermehrte Glukoneogenese aus Glutamin stattfand. Die Konstanz des Blutglukosespiegels bei gleichzeitig erniedrigten Insulinspiegeln und verringerter hepatischer Glukoneogenese wäre somit auf einen infolge verminderter Insulinkonzentrationen verringerten Glukoseeintritt in die peripheren Organe und auf eine vermehrte Glukoneogenese in der Niere zurückzuführen. In weiteren Untersuchungen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (Aoki et al. 1974). Außerdem wurde gezeigt, daß eine Glukagoninfusion einen Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma hervorruft. Dieser Anstieg könnte einmal durch den gleichzeitigen Abfall der Insulinkonzentration bedingt sein, da erhöhte Insulinspiegel einen Konzentrationsabfall der verzweigtkettigen Aminosäuren bewirken. Zum anderen könnte aber auch die Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren im Muskelgewebe abgenommen haben. Dies würde auch zu dem Konzentrationsabfall des Alanins passen, da die beim Abbau von verzweigtkettigen Aminosäuren freiwerdenden NH_2-Gruppen in Form von Alanin aus der Muskelzelle zur Leber transportiert werden. Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, daß trotz einer Abnahme der Insulinspiegel und Zunahme der Glukagonkonzentrationen (niedriger I:G-Quotient) keine gesteigerte Proteinkatabolie auftrat.

Sherwin und Mitarbeiter (1977) untersuchten den Einfluß einer 3tägigen Glukagoninfusion auf die Glukose- und Stickstoffausscheidung im Urin bei Diabetikern, die Insulin erhielten. Sowohl die Glukosekonzentration im Blut als auch die Glukose- und Stickstoffausscheidung im Urin blieben trotz signifikant erhöhter Glukagonspiegel unverändert. Die Autoren schließen daraus, daß bei ausreichender endogener oder exogener Insulinzufuhr erhöhte Glukagonspiegel allein zu keiner Steigerung der Glukoneogenese bzw. Proteinkatabolie führen.

Fitzpatrick und Mitarbeiter (1975) konnten zeigen, daß höhere Glukagoninfusionen (1 mg/24 h) bei Gesunden einen signifikanten Anstieg der Gesamt-N- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin hervorriefen. Gleichzeitig waren die Plasmaaminosäurenkonzentrationen signifikant erniedrigt. Die ausgeschiedene Harnstoff-N-Menge entsprach dabei der Abnahme des intravasalen

Aminosäurenpools. Glukagon hatte dagegen keinen Einfluß auf die 3-Methyl-Histidin-Ausscheidung im Urin, so daß eine direkte katabole Beeinflussung des Muskelproteinstoffwechsels durch Glukagon ausgeschlossen werden kann. Die Autoren diskutieren allerdings die Möglichkeit, daß eine länger andauernde glukagoninduzierte Abnahme des intravasalen Aminosäurenpools zu einem gesteigerten Aminosäurenaustritt aus den Muskelzellen und damit zu einer, infolge intrazellulären Substratmangels gesteigerten Katabolie der Muskelproteine führen könnte.

Die einschlägigen Lehrbücher der Biochemie (E. Buddecke, Grundriß der Biochemie, 1973, 3. Aufl.; S. M. Rapoport, Medizinische Biochemie, 1975, 6. Aufl.) geben keinen Aufschluß darüber, ob Katecholamine einen direkten Einfluß auf den Proteinstoffwechsel ausüben. Weiter oben wurde bereits angedeutet, daß die Katecholamine indirekt durch Modifikation der Sekretion von Insulin, Wachstumshormon, ACTH bzw. Glukokortikoiden und Glukagon zu Veränderungen des Proteinstoffwechsels führen könnten. In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Katecholamine möglicherweise auch direkt Einfluß auf den Proteinmetabolismus nehmen.

Garber und Mitarbeiter (1976) wiesen am isolierten Rattenmuskel nach, daß Adrenalin, in Abhängigkeit von der Konzentration, die Alanin- und Glutaminabgabe der Muskelzellen hemmt. Noradrenalin führte ebenfalls zu einer Hemmung der Freisetzung dieser beiden Aminosäuren aus den Muskelzellen, jedoch waren die dazu erforderlichen Konzentrationen ungefähr 100 mal höher. Den gleichen Effekt konnten die Autoren mit einem beta-Rezeptoren-Stimulator erzielen. Umgekehrt führten beta-Rezeptoren-Blocker zu einer Aufhebung der Katecholaminwirkung. Alpha-Rezeptoren-Stimulatoren bzw. -Blocker hatten hingegen keinen Einfluß auf die Alanin- und Glutaminabgabe.

Die durch beta-Rezeptoren-Stimulation und die Beteiligung des Adenylzyklase-Systems bewirkte Hemmung der Abgabe von Alanin und Glutamin wird von den Autoren auf eine verminderte Proteolyserate der Muskelproteine zurückgeführt. Die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus, der auch beim Menschen nachgewie-

sen werden kennte,liegt nach Ansicht der Untersucher darin, daß die in der "fright-flight phase" nach Traumen erreichten Katecholaminkonzentrationen beim Menschen eine Reduktion der Proteolyse herbeiführen.Dies sei durchaus sinnvoll,da in dieser frühen posttraumatischen Phase dem Organismus infolge der katecholamininduzierten Glykogenolyse und Lipolyse genügend Energiesubstrate zur Verfügung stehen.Eine zusätzliche Bereitstellung von Aminosäuren als Glukosevorstufen durch eine gleichbleibende oder gesteigerte Proteinkatabolie wäre überflüssig,zumal die Syntheserate wegen der katecholamininduzierten Hemmung der Insulinsekretion vermindert zu sein scheint.

Glukagon hatte keinen Effekt auf die Freisetzung von Alanin und Glutamin,was die oben erwähnten Befunde bestätigt,daß Glukagon allein keinen proteinkatabolen Effekt besitzt.

Die Befunde von Garber könnten ebenfalls die Konzentrationsabnahme aller Plasmaaminosäuren in der unmittelbaren posttraumatischen Phase erklären.

2.5.3. Theorien zu den Entstehungsursachen der posttraumatischen Proteinkatabolie

Ein möglicher Grund für die nach Traumen gesteigerte Proteinkatabolie könnte darin liegen,daß während der posttraumatischen Phase ein erhöhter Bedarf an einer oder mehreren essentiellen Aminosäuren besteht.Es ist auch denkbar,daß Aminosäuren,die unter normalen Bedingungen vom menschlichen Organismus in ausreichendem Maße synthetisiert werden können,im posttraumatischen Verlauf "essentiell" werden,so daß zur Deckung dieses Bedarfs vermehrt Körperproteine abgebaut werden müssen (Cuthbertson 1972,Long et al. 1974).Möglicherweise sind Zyst(e)in und Tyrosin während einer gewissen Zeitspanne im posttraumatischen Verlauf essentiell (Dale et al. 1977).

Eine andere Möglichkeit,den posttraumatischen Proteinkatabolismus zu erklären,wäre der Abbau von Körperproteinen und Aminosäuren zur Deckung des posttraumatisch gesteigerten Energiebedarfs.Duke et al. (1970) konnten jedoch zeigen,daß durch den Abbau von körpereigenen Proteinen höchstens 20 % des posttrau-

matischen Ruheenergieumsatzes gedeckt werden.Der Rest wird wahrscheinlich zum größten Teil durch die Oxidation der aus den Fettreserven freigesetzten Fettsäuren gedeckt.Bei Stoffwechselgesunden Personen beträgt der Anteil der Proteinkalorien am Gesamtruheumsatz nur 15 % (Duke et al. 1970).

Andererseits kann aus den freigesetzten Fettsäuren keine Glukose synthetisiert werden.Da das Gehirn,die Erythrozyten und vor allem das Granulationsgewebe ihre Energie vorwiegend durch Oxidation von Glukose decken,wäre als weitere Ursache für die posttraumatisch gesteigerte Proteinkatabolie die Bereitstellung von glukoplastischen Aminosäuren zu diskutieren.Das C-Gerüst dieser Aminosäuren wird in die Glukoneogenese eingeschleust,während der Stickstoff im Krebs-Henseleit-Zyklus zu Harnstoff metabolisiert wird.Neben einem gewissen Glukosebedarf besteht ein dauernder Bedarf an Zwischenprodukten des Glukosestoffwechsels,wie Pyruvat,um z.B. Glyzerin-3-Phosphat für die Synthese von Triglyzeriden bereitzustellen,oder alpha-Ketoglutarat für den Zitratzyklus,oder andere C-Fragmente für die Biosynthese von nichtessentiellen Aminosäuren (Kinney et al. 1970).Ein weiteres Konzept zur Erklärung der posttraumatischen Katabolie stammt von der Gruppe um Blackburn (Blackburn et al. 1973 a,b,Ryan et al. 1974,Imamura et al. 1975, Blackburn 1976,1977).Zwar haben diese Autoren keine Erklärung für die eigentlichen auslösenden Mechanismen,die die posttraumatischen Veränderungen der Muskelproteinbiosynthese signalisieren,das Ausmaß der posttraumatischen Proteinkatabolie sei jedoch abhängig von der Versorgung des Muskels mit den Energiesubstraten Glukose,Ketonkörper und unveresterte Fettsäuren.

Blackburn (1976) unterscheidet im posttraumatischen Verlauf bei einem Patienten,der keine Nahrung zu sich nehmen kann,zwei Phasen.Die erste Phase,die "fright-flight-reaction" oder "acute phase" umfaßt den Unfall-/Operationstag und den ersten bis zweiten posttraumatischen Tag.Dabei ist die Dauer dieser Phase abhängig von der Schwere des Traumas und den nachfolgenden Komplikationen (z.B. Sepsis).

Die fright-flight Phase ist gekennzeichnet durch eine infolge

gesteigerter Katecholaminsekretion verminderte Insulinsekretion und die Entwicklung einer Insulinresistenz der Muskulatur. Durch diese Mechanismen kommt es zu einer verminderten Glukoseaufnahme der Muskelzellen. Gleichzeitig ist das Angebot an freien Fettsäuren und Ketonkörpern während dieser Phase vermindert. Hierdurch entsteht in der Muskelzelle ein Energiedefizit, welches durch den Abbau von Aminosäuren aus dem intrazellulären Aminosäurenpool gedeckt wird. Da nur die verzweigtkettigen Aminosäuren vom Muskel abgebaut und oxidiert werden können, erfolge ein Anstau der übrigen Aminosäuren in der Muskelzelle. Diese aufgestauten Aminosäuren können andererseits wegen des relativen Mangels an verzweigtkettigen Aminosäuren nicht zur Biosynthese von Muskelproteinen herangezogen werden, so daß es zu einem Austritt dieser Aminosäuren in die Blutbahn kommt. Die beim Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren entstehenden NH_2-Gruppen werden in Form von Glutamin und Alanin zur Niere bzw. Leber transportiert und dort in die Glukoneogenese eingeschleust.

Während der zweiten Phase versucht sich der Organismus an die durch Traumen und Nahrungsrestriktion hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen zu adaptieren. Diese Phase ist dadurch gekennzeichnet, daß die katecholamininduzierte Hemmung der Insulinsekretion aufgehoben ist. Hierdurch steigen die Insulinspiegel an und der Muskel erhält mehr Glukose. Auf der anderen Seite wird durch diese hohen Insulinspiegel die Lipolyse und Ketonkörperbildung in stärkerem Maße unterdrückt als bei normalen fastenden Probanden, so daß das Angebot an freien Fettsäuren und Ketonkörpern bei den traumatisierten Patienten geringer ist als bei gesunden Fastenden. Damit ist gleichzeitig erklärt, warum die bei normalen Fastenden infolge ansteigender Konzentration von Ketonkörpern und freien Fettsäuren einsetzende Verminderung der Proteinkatabolie des Muskels bei Traumatisierten nur unzureichend funktioniert.

Das Ausmaß der Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren und damit die Höhe der posttraumatischen Proteinkatabolie ist abhängig von dem Angebot an Glukose, freien Fettsäuren und Ketonkörpern. Gleichzeitig hängt hiervon aber auch die Höhe der aus

dem Muskel freigesetzten glukoplastischen Aminosäuren ab,die ihrerseits die Glukoneogeneserate der Leber bestimmen.Die posttraumatisch gesteigerte Glukoneogenese ist somit nach Auffassung von Blackburn und Mitarbeitern ein Anpassungsmechanismus der Leber,der die Homöostase der im Blut vorhandenen Glukoseprekursoren gewährleisten soll.

Den Sinn der nach Traumen auftretenden Katabolie der Muskelproteine sehen die Autoren in der Bereitstellung einer "amino acid mixture of high biological value" (Blackburn 1976),die in den übrigen Organen (Leber,Wundgebiet,Eingeweide etc.) eine Biosynthese wichtiger Proteine gewährleisten soll.

Vor allem zu den Erklärungen der Veränderungen des Proteinstoffwechsels in der "fright-flight-phase" muß angemerkt werden,daß hierüber divergierende Auffassungen bestehen.Nach Ansicht von Garber et al. (1976) ist die Proteolyse und damit die Bereitstellung der Vorstufen von Alanin und Glutamin in der Muskulatur während der frühen posttraumatischen Phase vermindert.

2.6. Posttraumatische Störungen des Glukosemetabolismus

Ein weiteres charakteristisches Merkmal der posttraumatischen Phase ist die Störung des Glukosestoffwechsels.

2.6.1. Hormonelle Einflüsse

Die Veränderungen der hormonellen Aktivitäten in der posttraumatischen Phase sind z.T. schon weiter oben besprochen worden.

An erster Stelle sind die Störungen der Insulinsekretion und/oder Insulinwirksamkeit zu nennen.

Neben dem Insulin spielen die Glukokortikoide eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der posttraumatischen Glukosestoffwechselstörungen.Die Glukokortikoide fördern in der Leber die Glukoneogenese aus Aminosäuren,indem sie einmal die Bildung der an der Glukoneogenese beteiligten Schlüsselenzyme induzieren.Dieser Prozeß wird noch zusätzlich dadurch unterstützt,daß die Glukokortikoide zu einer Enzyminduktion und Ak-

tivitätserhöhung aminosäurenabbauender Enzyme führen.Die durch Glukokortikoide hervorgerufene Sekretionssteigerung des Glukagons fördert ebenfalls die Glukoneogenese,da Glukagon in der Leber zu einer Aktivitätserhöhung der Pyruvatcarboxylase und Fruktose-1,6-diphosphatase führt.Gleichzeitig verursachen die Glukokortikoide in der Peripherie eine Störung der Glukoseverwertung,so daß insgesamt eine Erhöhung der Blutzuckerkonzentration resultiert.

Weiterhin spielt das STH eine entscheidende Rolle bei den posttraumatisch auftretenden Störungen des Glukosemetabolismus.Unter normalen Bedingungen wird die Sekretion von STH und Insulin über die Glukosekonzentration im Blut reguliert.Ein hoher Blutzuckerspiegel führt zu einer Sekretion von Insulin, wodurch es zu einem Abfall der Glukosekonzentration im Blut kommt.Eine Hypoglykämie führt dagegen zu einer Sekretion von STH,dessen Wirkungen auf den Glukosemetabolismus seinerseits zu einem Anstieg der Blutglukosekonzentration führt.

Während der intra- und postoperativen Phase kommt es jedoch trotz erhöhter Glukosekonzentrationen zu einer erhöhten Sekretion von STH (Ross et al. 1966,Stremmel 1973/74,Vigas et al. 1977).Wright und Johnston (1975) untersuchten den Einfluß von Operationsschwere auf die STH Sekretion unter Nüchternbedingungen und nach intravenöser Glukosebelastung.Bei leichteren Operationen wiesen die intra- und postoperativ im Nüchternserum bestimmten STH-Konzentrationen keine signifikanten Abweichungen von den präoperativ gemessenen Werten auf.Hingegen waren die basalen STH-Spiegel bei mittelschweren (Vagotomie und Pyloroplastik) und schweren (Aortofemoraler Bypass) Operationen intraoperativ erhöht.Bei den Patienten mit einem schweren Operationsstreß waren die im Nüchternserum bestimmten STH-Konzentrationen bis zum 8. postoperativen Tag signifikant höher als in den beiden anderen Patientengruppen.

Interessant war das Verhalten der STH-Sekretion nach intravenöser Glukosezufuhr (25 g).Präoperativ kam es bei keinem der untersuchten Patienten zu einem STH-Anstieg.Hingegen war sowohl intra- als auch postoperativ nach Glukosebelastung ein signifi-

kanter Anstieg der STH-Spiegel zu verzeichnen.Das Ausmaß und die Dauer dieser erhöhten STH Sekretion nach Glukosebelastung war bei den Patienten mit einem schweren Operationstrauma am ausgeprägtesten.

Die Autoren konnten eine hochsignifikante Korrelation zwischen Glukoseverwertung und der STH Konzentration (60 und 90 Minutan nach Glukosebelastung) feststellen.Außerdem bestand eine signifikante Korrelation zwischen Glukose- und STH-Konzentration im Nüchternserum.Wright und Johnston vermuten,daß die gesteigerte STH Sekretion darauf zurückzuführen sei,daß im Hypothalamus eine gestörte periphere Glukoseverwertung registriert wird.Nur so sei zu verstehen,daß bei der Glukoseverabreichung,die zu einer Hyperglykämie führte,die STH-Sekretion anstieg und nicht abfiel. Nach Ansicht der Autoren existiert ein Zirkulus vitiosus:die verminderte Glukoseverwertung führt zu einer Stimulation der Sekretion von STH,welches seinerseits insulinantagonistisch wirkt und zu einer weiteren Störung der Glukoseverwertung führt.

Nach Ansicht von Newsome (1975) könnte der Sinn einer solchen posttraumatischen,durch Hyperglykämie verursachten Stimulation der STH Sekretion darin liegen,daß durch proteinanabolen Effekt des STH ein Teil der durch Katabolie der Muskelproteine freiwerdenden Aminosäuren für die Proteinbiosynthese verwendet wird.Daneben würde durch die lipolytische Aktivität des STH zur gleichen Zeit,da eine Glukoseverwertungsstörung vorliegt,vermehrt ein weiteres Energiesubstrat,die unveresterten Fettsäuren,mobilisiert.Der von Wright und Johnston (1975) vorgeschlagene Zirkulus vitiosus würde im Endeffekt zu einem so hohen Anstieg der Blutglukosekonzentrationen führen,daß die Konzentrationsschwelle,die notwendig sei,damit bei der peripheren Insulinresistenz Glukose in die Muskelzellen gelangen kann,rasch überschritten wird.

Eine ähnliche Ansicht wie die von Wright und Johnston (1975) wird auch von Wilmore und Mitarbeitern (1976) vertreten.Nach Wilmore sind die posttraumatischen Stoffwechselstörungen darauf zurückzuführen,daß im Hypothalamus eine Veränderung bzw. Neuordnung der Homöostasemechanismen eintritt,bei der u.a. der

Sollwert für die Kontrolle der Blutglukosespiegel verstellt wird.

Ein weiteres Hormon,daß für die posttraumatisch auftretenden Störung des Glukosemetabolismus verantwortlich sein könnte,ist das Glukagon.Wie weiter oben erwähnt,ist die Glukagonsekretion nach Traumen erhöht und der I:G-Quotient vermindert.Die Rolle des Glukagons bei der Entwicklung der posttraumatischen Störungen im Glukosestoffwechsel ist jedoch noch unklar.

Unter normalen Umständen wird die basale hepatische Glukoseproduktion,die nach einer Fastenperiode von einer Nacht auftritt,durch das Wechselspiel von Glukagon und Insulin reguliert,wobei Insulin einen inhibitorischen Effekt und Glukagon einen stimulierenden Effekt auf die Glukoseproduktion der Leber ausübt (Liljenquist et al. 1976).In der schon erwähnten Studie von Aoki et al. (1974) konnte gezeigt werden,daß eine Glukagoninfusion (0,1 mg/24 h über 4 Tage) zu keiner Veränderung des Blutglukosespiegels führte.Felig und Mitarbeiter (1976) untersuchten den Einfluß einer Glukagoninfusion von 3 ng/kg KG/min. auf die Glukoseabgabe der Leber bei fastenden Probanden.Diese Glukagoninfusion,die zu einem Anstieg der arteriellen Glukagonspiegel auf 309±25 pg/ml führte,hatte nur einen vorübergehenden stimulierenden Effekt auf die Glukoseabgabe der Leber.Nach ungefähr 30 Minuten war wieder die ursprüngliche Glukoseabgabe erreicht,obwohl die Glukagoninfusion weiterlief.

Sherwin et al. (1976 a) untersuchten bei Gesunden,Fettleibigen und insulinabhängigen Diabetikern den Einfluß einer Glukagoninfusion auf die Blutglukosekonzentration und Glukosetoleranz. Bei den Gesunden konnten die Autoren trotz einer Erhöhung der Glukagonkonzentrationen auf 300-600 pg/ml nur einen vorübergehenden Anstieg der Blutglukosekonzentration beobachten.Die erhöhten Glukagonspiegel hatten bei den Gesunden keinen Einfluß auf die Glukosetoleranz.Die Insulinsekretion war bei der oralen Glukosezufuhr trotz der erhöhten Glukagonspiegel normal.Im Gegensatz zu den gesunden Probanden zeigten die insulinabhängigen Diabetiker,bei denen 26-28 h vor Versuchsbeginn das letzte

Insulin verabreicht worden war,während der Glukagoninfusion signifikant stärkere Anstiege der Nüchternglukosekonzentration. Eine 2-4 tägige Glukagoninfusion bei Diabetikern rief trotz erhöhter Glukagonspiegel (400-700 pg/ml) und erniedrigter I:G-Quotienten keine Regulationsstörung der Blutglukosehomöostase hervor,solange endogenes bzw. exogen zugeführtes Insulin verfügbar war.Diese Ergebnisse konnten auch in einer neueren Studie bestätigt werden (Sherwin et al. 1977).Aus diesen Untersuchungen geht hervor,daß bei der Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage nicht die Erhöhung der Glukagonkonzentrationen,sondern ein Insulindefizit die primäre Rolle spielt (Sherwin et al. 1976 a,b,Sherwin et al. 1977).Die Autoren (Sherwin et al. 1976 a) nehmen an,daß eine diabetische Stoffwechsellage bei ausreichender Verfügbarkeit von endogenem oder exogenem Insulin nur dann eintritt,wenn zusätzlich zu den erhöhten Glukagonspiegeln insulinantagonistische Hormone in erhöhtem Umfang sezerniert werden.

Wie weiter oben gezeigt,kommt es im posttraumatischen Verlauf sowohl zu einer Erhöhung der Glukagonsekretion als auch zu einer vermehrten Sekretion von STH,Glukokortikoiden und Katecholaminen,die alle insulinantagonistisch wirken.Es ist zur Zeit jedoch noch völlig ungeklärt,welches relative Gewicht den einzelnen Hormonen bei der posttraumatisch gestörten Glukoseverwertung zukommt.

Die Stoffwechselwirkungen der Katecholamine auf den Glukosemetabolismus bestehen darin,daß die Leber- und Muskelphosphorylase aktiviert werden,so daß aus den Glykogendepots vermehrt Glukose-1-Phosphat entsteht.In der Muskulatur erfolgt ein Abbau zu CO_2 und H_2O bzw. zu Laktat (unter Bedingungen der unzureichenden Sauerstoffversorgung).Die Leber hingegen kann wegen des Vorhandenseins der Glukose-6-Phosphatase freie Glukose an das Blut abgeben.

In der postoperativen/posttraumatischen Phase kommt den Katecholaminen neben diesen geschilderten Einflüssen auf die Glykogenolyse auch eine bedeutende Rolle bei der Glukoneogenese zu,da Adrenalin eine Aktivation von Schlüsselenzymen der Glu-

koneogenese bewirkt.

Gleichzeitig können die Katecholamine über die Modifikation der Sekretion anderer Hormone (Insulin,Glukagon,ACTH und damit der Glukokortikoide etc.) Einfluß auf den Glukosestoffwechsel nehmen.

2.6.2. Manifestationen des posttraumatisch gestörten Glukosestoffwechsels

Bei den posttraumatisch auftretenden Störungen des Glukosestoffwechsels muß man zwischen den Störungen während der "ebb phase" (bzw. "fright-flight reaction") und der darauffolgenden "flow phase" (bzw. "adaptive phase") unterscheiden (Kinney et al. 1970,Hultman et al. 1974).

In der ersten Phase werden die erhöhten Nüchternglukosespiegel in der Hauptsache durch die katecholamininduzierte Glykogenolyse bei gleichzeitig verminderter peripherer Glukoseverwertung,infolge der gesteigerten Katecholaminsekretion gehemmten Insulinsekretion,hervorgerufen.Daneben führt Adrenalin zu einer Vasokonstriktion und damit zu einem verminderten Angebot von Glukose an die peripheren Gewebe (Kinney et al. 1970).

Die "adaptive phase" oder "flow phase" ist gekennzeichnet durch die Erscheinungen,die unter dem Begriff der peripheren Insulinresistenz weiter oben abgehandelt wurden.Hinzu kommt,daß die Glukoneogenese während der "adaptive phase" gesteigert ist.

2.6.2.1. Verminderte Glukosetoleranz und erhöhte Nüchternglukosespiegel

Die während der flow phase auftretenden Störungen des Glukosestoffwechsels kann man in unterschiedliche Schweregrade einteilen (Kinney et al. 1970,Gump et al. 1974).

Die geringsten Störungen manifestieren sich in einer verminderten Glukosetoleranz nach definierter Zufuhr von Glukose. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen diese herabgesetzte Glukosetoleranz während der posttraumatischen/postoperativen Periode (Geser und Schultis 1971,King et al. 1971,Allison et al.

1968,Wright et al. 1974,Stremmel 1973/74).Größere Traumen haben erhöhte Nüchternglukosekonzentrationen und eine noch ausgeprägtere Glukosetoleranzstörung zur Folge (Ross et al. 1966,Allison et al. 1968,King et al. 1971,Gump et al. 1974,Russel et al. 1975,Stremmel 1973/74,Herrman und Thoren 1975).

2.6.2.2. Erhöhte Glukoneogenese

Erhöhte Nüchternglukosespiegel können resultieren aus einer erhöhten Glukoseproduktion und/oder einem verminderten Einstrom von Glukose in die Zellen.Die Glukoseoxidation selbst wird durch Traumen nicht herabgesetzt.Long und Mitarbeiter (1971) konnten zeigen,daß bei Patienten mit unkomplizierten abdominellen Operationen am 2. postoperativen Tag weder die Glukoseturnoverrate noch die Rate der Glukoseoxidation signifikant von der Norm abwichen.Patienten mit schwereren Traumen bzw. septischen Komplikationen hingegen zeigten eine Verdoppelung des Glukosepools und des Glukoseturnovers.Gleichzeitig war auch die Glukoseoxidationsrate verdoppelt.Aus diesen Untersuchungen geht hervor,daß die Hyperglykämie bei den septischen bzw. schwer traumatisierten Patienten nicht auf eine Störung der Glukoseoxidation zurückzuführen ist.Vielmehr ist die Hyperglykämie Resultat einer im Vergleich zur erhöhten Glukoseoxidation noch stärker gesteigerten Glukoneogenese.

Gump und Mitarbeiter (1974) untersuchten den Glukosestoffwechsel während der flow phase bei operierten,septischen Patienten, die keine Schocksymptomatik aufwiesen.Die Autoren ermittelten die Glukoseaufnahme und -abgabe sowohl über der Leber als auch über der Muskulatur des Vorderarms durch Messung der Durchblutung und Bestimmung der arteriovenösen Glukosedifferenz der betreffenden Organe.Außerdem wurde die Insulinabgabe in das Portalblut bestimmt.Dabei stellten die Untersucher fest,daß im Nüchternzustand bei einigen Patienten mit Sepsis eine erhöhte Glukoseproduktion stattfand.Bei einer intravenösen Glukosezufuhr kam es bei gesunden Probanden ab einer arteriellen Glukosekonzentration von 167 mg/100 ml zu keiner weiteren Abgabe von

Glukose,sondern vielmehr zu einer Nettoaufnahme durch die Leber.Bei den septischen,operierten Patienten hingegen wurde selbst bei arteriellen Glukosekonzentrationen von mehr als 200 mg/100 ml weiterhin Glukose in das Blut der Lebervene abgegeben.Da die Patienten nüchtern waren und daher der Glykogenvorrat nur sehr gering sein konnte,ist nach Auffassung der Autoren die erhöhte Glukoseabgabe der Leber weniger auf eine gesteigerte Glykogenolyse als vielmehr eine erhöhte Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren,Laktat und Glyzerol zurückzuführen.

Damit liegt einer der möglichen Faktoren für die posttraumatisch gesteigerten Blutglukosekonzentrationen in der Unfähigkeit der Leber,sich bei Glukosekonzentrationen,die normalerweise zu einer Nettoglukoseaufnahme führen,in ein Organ der Glukoseaufnahme zu verwandeln.

Der zweite Mechanismus,der zu einer Erhöhung der Blutglukosekonzentrationen führen kann,ist eine reduzierte Glukoseaufnahme in der Peripherie.Die Messungen der arteriovenösen Glukosedifferenz am Vorderarm ergaben,daß ein Glukoseeinstrom in die Zellen stattfand.Allerdings waren dazu höhere arterielle Glukosekonzentrationen notwendig als bei Gesunden.Dies spricht für die periphere Insulinresistenz.Ein weiteres Zeichen für die herabgesetzte Insulinwirksamkeit bei den septischen Patienten war die im Vergleich zu Normalpersonen erhöhte Insulinsekretion in das Portalblut bei der Glukoseinfusion.

In einer weiteren Studie derselben Autorengruppe (Gump et al. 1975) wurde neben den erwähnten Parametern zusätzlich die Aminosäurenaufnahme und -abgabe der Leber und mit Hilfe von ^{14}C-Alanin die Umwandlung dieser Aminosäure in Glukose gemessen. Außerdem wurde der Ruheumsatz bestimmt.

Der Ruheumsatz war bei den septischen Patienten erhöht.Weiterhin konnte gezeigt werden,daß die Alaninaufnahme durch die Leber bei den septischen Patienten höher war als bei normalen Patienten.Gleichzeitig damit verbunden war eine erhöhte Glukose- und Harnstoffabgabe der Leber.Die Glukoseabgabe schwankte bei den septischen Patienten sehr stark.Im Mittel betrug sie 278 g/

Tag und war damit höher als bei Gesunden (200-225 g/Tag).Der Anteil der aus Alanin produzierten Glukose betrug weniger als 10 %.Der Rest muß demnach aus der Glykogenolyse und der Glukoneogenese aus anderen Glukoseprekursoren stammen.

Weiterhin konnte gezeigt werden,daß bei septischen Patienten die Regulation des Glukose-Alaninzyklus gestört zu sein scheint. Dieser von Felig (1973) propagierte Glukose-Alanin-Zyklus beschreibt die Wechselbeziehung zwischen Alanin- und Glukosemetabolismus in Leber und Muskelgewebe.Glukose wird von der Leber abgegeben,von der Muskelzelle aufgenommen und zu Pyruvat abgebaut.Das Pyruvat unterliegt in der Muskulatur einer Transaminierung,wobei Alanin entsteht.Die NH_2-Gruppen stammen aus dem intrazellulären Aminosäurenabbau.Alanin wird von der Muskelzelle abgegeben und zur Leber transportiert,wo das Kohlenstoffskelett in die Glukoneogenese eingeschleust wird.Die neugebildete Glukose wird wieder zur Muskulatur transportiert,womit der Zyklus von neuem beginnt.

Bei normalen Probanden konnten Gump et al. (1975) durch Glukosezufuhr den in der Leber stattfindenden Umbau von Alanin zu Glukose hemmen.Bei septischen Patienten hingegen führte die gleiche Zufuhr von Glukose zu keiner Hemmung der Glukoneogenese aus Alanin.

Long et al. (1976) untersuchten bei Gesunden und septischen, traumatisierten Patienten die Rolle des Alanins als Glukoseprekursor.Daneben wurde die Oxidation des Kohlenstoffgerüstes von Alanin mittels Zufuhr von ^{14}C-Alanin bestimmt.Es konnte gezeigt werden,daß bei septischen Patienten ein größerer Prozentsatz von Alanin in Glukose umgewandelt wurde als bei normalen Probanden:die Umwandlung von Alanin in Glukose war bei den septischen,traumatisierten Patienten doppelt so hoch wie bei den gesunden Versuchspersonen.Die Oxidation des aus dem ^{14}C-Alanin stammenden Kohlenstoffs war sowohl bei den Gesunden als auch bei den Traumatisierten gleichgroß.

Diese Studien erhärten,daß die bei Gesunden bestehenden Kontrollmechanismen der hepatischen Glukoneogenese während der posttraumatischen Phase gestört und somit zum Teil für die

posttraumatisch auftretenden Störungen des Glukosemetabolismus verantwortlich sind. Die zugrundeliegenden Ursachen dafür, daß die Leber trotz Glukosezufuhr weiterhin als ein glukoseproduzierendes Organ fungiert, sind jedoch unklar. Einmal könnten nach Ansicht der Autoren die während des posttraumatischen Verlaufs veränderten hormonellen Einflüsse eine Rolle spielen. Zum anderen könnte die erhöhte Glukoneogenese auch die Folge eines erhöhten Substratangebots an Glukoseprekursoren aus der Peripherie sein. Da die Glukoneogenese aus Alanin konzentrationsabhängig sei, könnte eine vermehrte Mobilisation von Alanin und anderen Glukoseprekursoren aus der Muskulatur zu einer vermehrten Glukoseabgabe der Leber führen.

Letzteres würde sich mit der Auffassung von Blackburn et al. (Blackburn 1976, 1977, Imamura et al. 1975) decken. Allerdings besteht zwischen diesen beiden Autorengruppen eine unterschiedliche Akzentuierung hinsichtlich der relativen Bedeutung der Stoffwechselstörungen in Muskulatur und Leber.

Gump und Mitarbeiter (Gump et al. 1974, 1975, Long et al. 1976) führen die Störung im Glukosestoffwechsel zurück auf einen gestörten Kontrollmechanismus in der Leber.

Nach Auffassung der Gruppe um Blackburn (Blackburn 1976, 1977, Imamura 1975) stehen die Stoffwechselveränderungen in der Peripherie (Muskulatur) im Vordergrund. Die Verfügbarkeit von Energiesubstraten bestimmt das Ausmaß der Proteolyse von Muskelproteinen und damit die Freisetzung von Alanin und anderen Aminosäuren. Die Leber funktioniert nach Auffassung von Blackburn "normal", da sie in Abhängigkeit von der Höhe des Angebots an Glukosevorstufen Glukose produziert. Diesen Vorgang verstehen die Autoren als einen Homöostasemechanismus, der einer Normalisierung der Glukoseprekursorenkonzentrationen dient. Die gesteigerte hepatische Glukoneogenese aus Aminosäuren stellt nach Ansicht von Gump et al. (1975) ein Bindeglied zwischen Proteinkatabolie in der Muskulatur, gesteigerter Harnstoffproduktion und erhöhtem Energieumsatz dar. Einmal werden durch die Proteolyse der Muskelproteine vermehrt Aminosäuren als Glukoseprekursoren frei. In der Leber werden die von den Aminosäu-

ren abgespaltenen NH_2-Gruppen in den Prozeß der Harnstoffbiosynthese eingeschleust,der zu einem Anstieg des Energieverbrauchs führt.Allerdings konnte in anderen Studien gezeigt werden,daß der bei traumatisierten,septischen Patienten gesteigerte Proteinabbau und die damit verbundene,erhöhte Harnstoffbiosynthese nur für ungefähr ein drittel des gesteigerten Energieumsatzes der traumatisierten Patienten verantwortlich sein konnte.

Die Muskelzellen können durch Oxidation von verzweigtkettigen Aminosäuren einen Teil ihrer Energie decken (Odessey et al. 1974).Dieser Mechanismus befähigt die Muskelzellen bei einem reduzierten Glukoseangebot (Verminderung des Glukoseeinstroms infolge Insulinmangel bzw. Insulinresistenz) einen Teil ihres Energiebedarfs aus den vorhandenen Proteinreserven zu decken.Auf der anderen Seite besitzt die Muskulatur die Fähigkeit,eine Reihe von Aminosäuren in Alanin und Glutamin umzubauen (Garber et al. 1976).Garber konnte am isolierten Rattenmuskel zeigen, daß Aspartat,Zystein,Leuzin,Valin,Isoleuzin,Methionin,Serin, Threonin und Glyzin die Alaninbildung und -abgabe der Muskulatur erhöhte.Diese Aminosäuren stellen Prekursoren der Alanin de novo Synthese in der Muskulatur dar.Zystein,Leuzin,Valin, Isoleuzin,Methionin,Tyrosin,Lysin und Phenylalanin erhöhten die Glutaminbildung.Diese Aminosäuren sind Vorstufen der de novo Glutaminbiosynthese in der Muskulatur.Alanin ist ein wichtiger Prekursor der Glukoneogenese in der Leber,Glutamin ein Prekursor der in der Niere stattfindenden Glukoneogenese,Tryptophan,Prolin,Arginin und Ornithin hingegen stimulierten weder eine Alanin- noch eine Glutaminbildung in der Muskulatur.

Prolin wird in der Leber durch die Prolinoxidase und Pyrrolin-5-Carboxylat-Dehydrogenase zu Glutamat abgebaut,welches durch die Glutamat-Dehydrogenase zu alpha-Ketoglutarat umgewandelt wird.Alpha-Ketoglutarat kann in den Zitratzyklus eingeschleust werden und von dort in den Prozeß der Glukoneogenese eintreten.Da nach Traumen die Glukokortikoidsekretion erhöht ist und durch dieses Hormon die Prolinoxidase in seiner Aktivität erhöht wird (Kowaloff et al. 1977),kann auch Prolin

zur Bildung von Glukose herangezogen werden.

Die genannten Untersuchungen über die posttraumatisch erhöhte Glukoneogenese machen deutlich,daß die Muskulatur in einer Situation,in der sie von dem kranken Patienten nicht benötigt wird,als Quelle zur Deckung des Glukose- und Glukosemetabolitenbedarfs dienen kann.Diese Untersuchungen zeigen weiterhin die Wechselbeziehungen zwischen dem Glukose- und Proteinmetabolismus.

2.6.2.3. Posttraumatische Störungen des Glykogenstoffwechsels

Die Glykogensynthese in der Leber stellt einen wichtigen Homöostasemechanismus der Blutglukosekonzentration dar.Von geringerer Bedeutung ist die Synthese von Glykogen in der Muskulatur.Nach Operationen kommt es beim Menschen zu einer Abnahme des Glykogengehaltes der Muskulatur,und die Verabreichung von Glukoseinfusionen führt zu einer sehr viel geringeren Glykogenbildung in den Muskelzellen als bei normalen Versuchspersonen (Hultman et al. 1974).

Hessman und Thoren (1975) untersuchten den Glykogengehalt in Leber und Muskulatur bei Ratten in unterschiedlichem Zeitabstand von einem definierten Trauma (20 % 3. gradige Verbrennungen).Unter der Zufuhr von Elektolytlösungen war 4 h nach dem Trauma der Glykogengehalt der Leber auf weniger als die Hälfte des bei normalen Vergleichstieren gemessenen Wertes abgesunken,während der Muskelglykogengehalt in beiden Kollektiven unverändert war.24 h nach dem Trauma war hingegen der Glykogengehalt der Leber bei den verbrannten Tieren genauso hoch wie bei den gesunden Tieren.Dagegen hatte der Glykogengehalt der Muskulatur bei den verbrannten Tieren abgenommen und war signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren.Eine Verabreichung von Glukose unmittelbar nach dem Trauma führte bei den verbrannten Tieren im Vergleich zu den Normaltieren zu einer signifikant niedrigeren Glykogenspeicherung in der Leber und Muskulatur.Eine kombinierte Glukose-Insulinzufuhr hatte bei den verbrannten Tieren keinen Effekt auf den Glykogengehalt der Leber.

Hingegen konnte der Glykogengehalt der Muskulatur hierdurch signifikant gesteigert werden,so daß zwischen Normalkollektiv und traumatisierten Ratten kein Unterschied bestand.

Bei einer Zufuhr von Glukose 20 h nach dem Trauma konnte zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten kein Unterschied hinsichtlich der Glykogenspeicherung in der Leber festgestellt werden,während jedoch die verbrannten Tiere einen signifikant niedrigeren Muskelglykogengehalt hatten.Die zusätzliche Verabreichung von Insulin führte zwar zu einer Erhöhung des Muskelglykogengehaltes bei den traumatisierten Tieren,jedoch war dieser immer noch signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren.

Aus diesen Untersuchungen wird deutlich,daß auch im posttraumatischen Verlauf noch eine Glykogensynthese in Leber und Muskulatur stattfindet,wenngleich diese Syntheseprozesse gestört sind.Die Autoren führen ihre Untersuchungsergebnisse darauf zurück,daß in der unmittelbaren posttraumatischen Phase ein absoluter Insulinmangel herrscht,während die später auftretenden Störungen möglicherweise durch einen,infolge erhöhter Konzentrationen antiinsulinär wirksamer Hormone hervorgerufenen, relativen Insulinmangel zu erklären sind.

Ähnliche Befunde hinsichtlich des Glukose- und Glykogenmetabolismus konnten auch in späteren Studien erhoben werden (Hessman 1976).Dabei wurde deutlich,daß für die einen Tag nach Verbrennungen auftretenden Glukosestoffwechselstörungen keine verminderte Insulinsekretion verantwortlich sein konnte.

Aus diesen Untersuchungen geht klar hervor,daß in Abhängigkeit von der jeweiligen posttraumatischen Phase,unterschiedliche Störungen im Glukosemetabolismus auftreten.

In einer weiteren Arbeit (Hessmann 1975 a) wurde der Glykogengehalt in Leber und Muskulatur nach einer kombinierten Glukose-Adrenalin-Zufuhr bei Ratten bestimmt.Es kam zu einer signifikanten Abnahme des Leberglykogengehaltes und zu einem Verschwinden des Muskelglykogens.Dabei konnte verifiziert werden,daß Adrenalin die Insulinsekretion hemmt.Die gleichzeitige Zufuhr von Insulin mit dem Adrenalin-Glukose-Gemisch bewirkte eine

Normalisierung der Glykogensynthese und -speicherung.Als eine weitere Ursache für die posttraumatisch verminderte Glykogensynthese in der Muskulatur wurde eine Abnahme der aktiven I-Form der Glykogensynthetase bei verbrannten Ratten nachgewiesen.Hierfür scheint die posttraumatisch gesteigerte Katecholaminsekretion verantwortlich zu sein (Hessman und Adolfsson 1975).

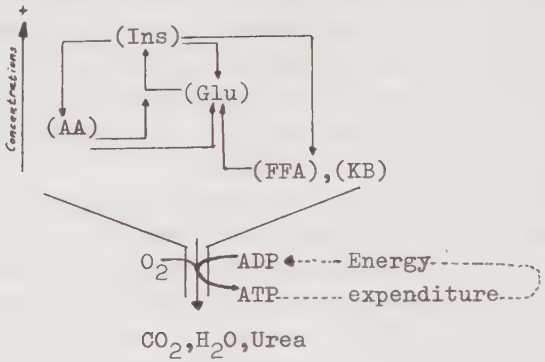
Auf der anderen Seite können die Störungen der Glykogensynthese und -speicherung nach Traumen nicht allein auf die erhöhte Katecholaminsekretion zurückgeführt werden.Ratten,bei denen das Nebennierenmark entfernt worden war und Ratten mit intakten Nebennieren wurde 20 h nach einem definierten Trauma (Verbrennungen) Glukose zugeführt (Hessmann 1975 b).Beide Kollektive zeigten im Muskelgewebe eine gleichgroße Verminderung der Glykogenspeicherung gegenüber gesunden Tieren.Der Leberglykogengehalt war ebenfalls in beiden Kollektiven gleich, ohne daß signifikante Abweichungen vom Leberglykogengehalt normaler Tiere (bei gleicher Glukosezufuhr) beobachtet werden konnten.Allerdings zeigten verbrannte Tiere mit intakten Nebenieren eine signifikant schlechtere Glukosetoleranz als die Tiere ohne Nebennierenmark,deren Glukosetoleranz denen gesunder Kontrolltiere entsprach.Nach Ansicht des Autors ist die posttraumatisch auftretende Hyperglykämie nur zum Teil auf eine gesteigerte Katecholaminsekretion der Nebennieren zurückzuführen.Die Katecholamine bewirken dabei in der Leber eine Steigerung der Glykogenolyse und Glukoneogenese,so daß die Glukoseabgabe der Leber erhöht wird.Gleichzeitig wird aber auch die Glukoseaufnahme in der Peripherie durch die katecholamininduzierte Hypoinsulinämie vermindert.

2.7. Die "protein-sparing therapy" - Ein Weg zur Verminderung der posttraumatischen Proteinkatabolie?

2.7.1. Theoretische Überlegungen

Von Flatt und Blackburn (1974) wurde ein "metabolic fuel re-

gulatory system" entworfen.



(Abbildung aus Flatt und Blackburn 1974)

In diesem Schema sind die Wechselwirkungen zwischen Insulinspiegel und den Konzentrationen der Energieträger (Glukose,freie Fettsäuren,Ketonkörper) und den Proteinbausteinen dargestellt. Zwischen Insulin- und Glukosekonzentrationen besteht eine negative feed-back Regulation:Insulin fördert die Aufnahme von Glukose in das Fett- und Muskelgewebe und die Speicherung in Form von Triglyzeriden und Glykogen.Hierdurch wird der Glukosespiegel gesenkt und die Insulinsekretion nimmt ab.

Insulin bewirkt weiterhin eine Abnahme der Lipolyse und Steigerung der Reveresterung der freien Fettsäuren,so daß die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut sinkt.Gleichzeitig hemmt Insulin die Ketokörperproduktion in der Leber,wodurch auch die Ketokörperkonzentration im Blut abnimmt.Erhöhte Konzentrationen der freien Fettsäuren und Ketonkörper beeinflussen ihrerseits indirekt die Insulinsekretion;denn eine Zunahme der unveresterten Fettsäuren und Ketonkörper im Blut hat zur Folge,daß diese Metaboliten,in Abhängigkeit von ihrer Konzentration,in größerem Umfang zur Energiedeckung von Muskel und Gehirn herangezogen werden,während gleichzeitig Glukose

eingespart wird.Der durch diesen Mechanismus ansteigende Glukosespiegel führt zu einer Stimulation der Insulinsekretion, was wiederum eine Hemmung der Lipolyse und Ketogenese und damit einen Abfall der freien Fettsäuren und Ketonkörper im Blut zur Folge hat.

Zwischen den Aminosäurenkonzentrationen und dem Insulinspiegel im Blut bestehen sowohl ein direkter als auch ein indirekter (über die Glukosekonzentration) negativer feed-back Regulationsmechanismus.Einige Aminosäuren (z.B.Arginin + Leuzin, Arginin + Phenylalanin (Floyd et al. 1970 a)) wirken direkt stimulierend auf die Insulinsekretion,die glukoplastischen Aminosäuren hingegen nach ihrer Umwandlung in Glukose über eine Erhöhung der Glukosekonzentration.Hohe Insulinspiegel bewirken eine Aminosäurenaufnahme in die Muskelzellen und fördern die Proteinbiosynthese,führen somit also zu einem Abfall der Aminosäurenkonzentrationen im Blut.

Da eine Infusion von Glukose zu einer Erhöhung der Insulinsekretion und damit zu einer Unterdrückung der Lipolyse und Ketogenese führt,sollte nach Ansicht der Verfechter der "protein-sparing therapy" in der postoperativen Phase keine Glukose verabreicht werden,da sonst die Versorgung des Muskelgewebes mit Ketonkörpern und freien Fettsäuren eingeschränkt wird.Dies habe zur Folge,daß die Deckung dieses Energiedefizits der Muskelzellen durch Oxidation von verzweigtkettigen Aminosäuren erfolge,was wiederum zu einer Vergrößerung der posttraumatischen Proteinkatabolie führe.Eine Zufuhr von Glukose zur Deckung des Energiebedarfs des Gehirns sei überdies nicht notwendig,da das Gehirn im Fastenzustand,der Konzentrationshöhe der Ketonkörper entsprechend,einen größeren Anteil seines Energiebedarfes durch Verstoffwechselung dieser Ketonkörper deckt.

Ziel einer "protein-sparing therapy" sei die Gewährleistung einer ausreichenden Biosynthese von wichtigen Proteinen in den Verdauungsorganen,die Verbesserung der Infektabwehr etc.,nicht jedoch die Synthese von Muskelproteinen.Um dieses Ziel zu erreichen,genüge die Infusion von Aminosäurenlösungen,wobei der Organismus seinen Energiebedarf durch Mobilisation von Fett-

depots decken könne. Voraussetzung für den Erfolg einer solchen "protein-sparing therapy" sei allerdings die Adaptation des Organismus an einen Zustand mit maximaler Proteinkonservierung, d.h. eine Adaption an den Fastenzustand, dessen weitere Kennzeichen niedrige Glukose- und hohe Ketokörperkonzentrationen sind.

2.7.2. Klinische Ergebnisse der "protein-sparing therapy"

Blackburn und Mitarbeiter (1973 a) untersuchten den Einfluß von isotonen Glukose- bzw. Aminosäureninfusionen auf die N-Bilanz bei operierten Patienten. Als Vergleich dienten gesunde Probanden, die entweder eine Null-Diät oder eine proteinreiche Nahrung (1 g Protein/kg KG/Tag; keine Nichtproteinkalorien) erhielten. Es konnte gezeigt werden, daß gegenüber einer alleinigen Zufuhr von Aminosäurenlösungen eine Glukoseinfusion bei den Operierten zu einem signifikanten Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren und Ketonkörper führte. Dies ist nach Ansicht der Autoren auf die antilipolytische und antiketogene Wirkung des Insulins zurückzuführen, dessen Spiegel bei den Patienten mit Aminosäureninfusionen signifikant niedriger lag als bei den Patienten, die Glukose erhielten. Gleichzeitig war bei letzteren die N-Ausscheidung im Urin signifikant höher als bei der Patientengruppe, die Aminosäureninfusionen erhielten. Im Vergleich zu den Gesunden mit Proteindiät hatten die Operierten bei der Infusion einer Aminosäurenlösung höhere Glukose- und Insulinspiegel und dementsprechend niedrigere Ketonkörperkonzentrationen. Dies deutet einmal darauf hin, daß bei operierten Patienten eine Insulinresistenz besteht, zum anderen wird der antiketogene Effekt des Insulins deutlich.

In einer weiteren Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe (Blackburn et al. 1973 b) wurde ebenfalls nachgewiesen, daß durch alleinige Infusion von Aminosäurenlösungen (Fre Amine^{R}) ausgeglichene bzw. leicht positive N-Bilanzen erzielt werden können. Die Infusionsregimen und die Ergebnisse hinsichtlich des Konzentrationsverhaltens von Insulin, Glukose, freien Fettsäuren

und Ketonkörpern geht aus der Abbildung hervor.

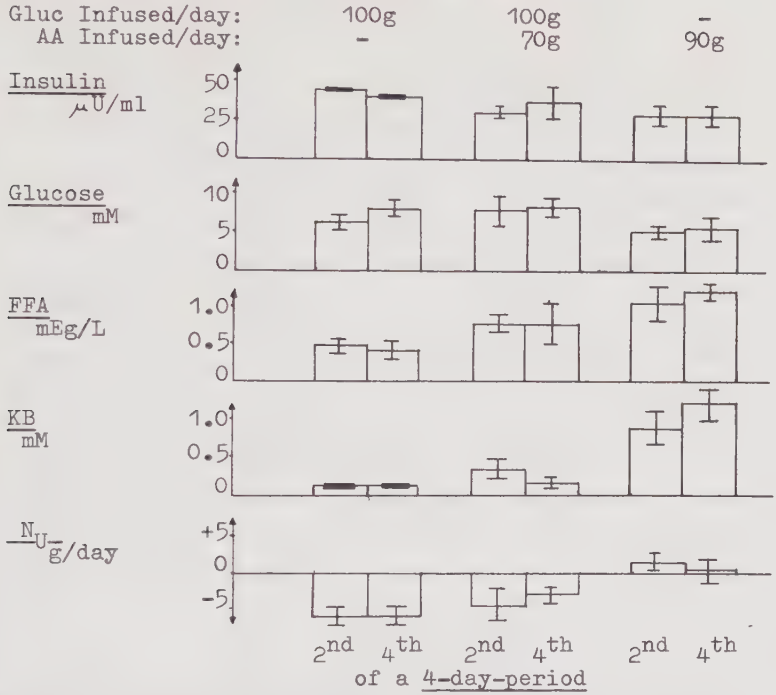


Figure 3. Average data ± SE of the ten patients studied. Marked improvement in nitrogen balance (ΔNu) in the group receiving amino acids alone was associated with an increase in fat mobilization (higher free fatty acids and ketone bodies) and decrease in the glucose and insulin level (nach Blackburn et al. 1973 b)

Auch diese Studie zeigt,daß durch einen Abfall der Insulinkonzentration die Lipolyse und Ketogenese gefördert wird.Infolge einer vermehrten Verwertung von unveresterten Fettsäuren und Ketonkörpern im Muskelgewebe und von Ketonkörpern im Gehirn

zur Deckung des Energiebedarfs wird der Anteil der Glukose an der Energieproduktion zurückgedrängt. Damit verringert sich einmal die Notwendigkeit einer Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren, zum anderen der Abbau von verzweigtkettigen Aminosäuren zur Deckung des Energiebedarfs der Muskulatur.

Blackburn et al. (1973 b) vertreten die Auffassung, daß das Weglassen einer zusätzlichen, hypokalorischen Glukosezufuhr bei der protein-sparing therapy ein entscheidender Faktor für den Erfolg dieser Therapie sei, um die durch vermehrte Insulinsekretion bewirkte Lipolysehemmung zu vermeiden. Zu dieser Studie muß kritisch angemerkt werden, daß die Versuchsergebnisse hinsichtlich der N-Bilanz diesen Schluß nur bedingt zulassen. Es wurden nämlich bei der sogenannten "protein-sparing therapy" 90 g Aminosäuren (in Form von Fre Amine) zugeführt, während mit dem Glukose+Aminosäureninfusionsregimen nur 70 g Aminosäuren verabreicht wurden (Unterschied bei der Aminosäurenzufuhr: 22,2 %). Man kann darüber spekulieren, ob eine zusätzliche Infusion von 20 g Aminosäuren nicht ebenfalls ausgeglichene N-Bilanzen ergeben hätten.

Schulte et al. (1975) berichten, daß bei Patienten mit größeren abdominellen Eingriffen durch alleinige Infusion von Aminosäurenlösungen (1,5 g Aminosäuren/kg KG/Tag; Aminosyn ^{R}) am 1. postoperativen Tag leicht positive und am 2.-3. postoperativen Tag leicht negative N-Bilanzen erzielt werden konnten. Hingegen zeigten Patienten mit demselben Operationsstreß, die nur Glukoseinfusionen (30 ml 5 % Glukose/kg KG/Tag) erhalten hatten, vom 1.-3. postoperativen Tag negative N-Bilanzen. Allerdings konnten diese Autoren bei der mit Aminosäurenlösungen parenteral ernährten Gruppe weder einen Anstieg der Ketonkörper noch einen Abfall der Glukosekonzentrationen im Blut feststellen. Die Ursache hierfür mag darin liegen, daß sich während der 3tägigen Versuchsdauer bei den Patienten noch keine Adaptation an die Fastenbedingungen eingestellt hatte.

Auch Hoover und Mitarbeiter (1975) bestätigen, daß bei operierten Patienten durch die Infusion von isotonen Aminosäurenlösungen (Fre Amine) gegenüber einer Glukoseinfusion (5 % Glukose-

lösung) die N-Bilanzen verbessert wurden. Gleichzeitig war zu beobachten, daß bei der alleinigen Verabreichung von Aminosäurenlösungen die Glukose- und Insulinspiegel vermindert waren, so daß die Lipolyse und Ketogenese stattfinden konnte (signifikanter Anstieg der Ketonkörper und freien Fettsäuren gegenüber der Gruppe mit Glukoseinfusion). Die Untersuchungen von Freeman et al. (1975 a) über das Verhalten von N-Bilanz, Konzentrationsverhalten von Glukose, Insulin, Ketonkörpern und unveresterten Fettsäuren bei operierten Patienten während der Infusion von Aminosäurenlösungen (1 g bzw. 1,7 g Aminosäuren/kg KG/Tag; Fre Amine) bzw. Glukose (1,7 g/kg KG/Tag) bestätigten die oben erwähnten Befunde. Auf der anderen Seite ergab diese Studie, daß ungefähr 50 % des mit der Aminosäurenlösung zugeführten Stickstoffs im Urin ausgeschieden wurde. Gleichzeitig stieg der Harnstoffspiegel im Blut, was von den Autoren darauf zurückgeführt wird, daß infolge einer unzureichenden Nichtproteinkalorienzufuhr ein Großteil der infundierten Aminosäuren zu Glukose umgewandelt und nicht für die Proteinbiosynthese verwendet wurde. Einen ähnlichen Anstieg des Harnstoff-N-Spiegels im Blut bei alleiniger Zufuhr von Aminosäurenlösungen ist auch von anderen Autoren (Hoover et al. 1975, Schulte et al. 1975, Mac Dougal et al. 1977) beschrieben worden.

Greenberg und Mitarbeiter (1976) überprüften die Hypothese, daß niedrige Insulinspiegel über eine Mobilisation endogener Fettreserven die N-Bilanz im postoperativen Verlauf verbessern. Die Untersuchungen wurden an operierten Patienten vom Operationstag bis zum 4. postoperativen Tag durchgeführt. Die Infusionsregimen, die N-Bilanzergebnisse und das Konzentrationsverhalten der übrigen Parameter gehen aus den nachfolgenden Tabellen hervor.

Table 1. Metabolite and Hormone Concentrations for Each Nutrient Group

Constituent	Concentration			
	Glucose Group	Protein Group	Protein+ Lipid Group	Protein+ Glucose Group
Plasma glucose (mg/dl)	130±7	90±15	100±13	117±6
Blood lactate (μ M)	1097±144	779±29	775±49	975±73
Blood pyruvate (μ M)	111±18	71±6	81±7	96±7
Plasma free fatty acids (μ M)	341±38	618±41	759±50	428±42
Blood- -hydroxybutyrate (μ M)	122±26	1288±199	1405±296	214±59
Blood acetoacetate (μ M)	56±17	574±70	644±118	105±38
Immunoreactive insulin (ng/ml)	1.30±0.27	0.66±0.1	0.71±0.14	1.64±0.35
Immunoreactive glucagon (pg/ml)	203±37	296±32	307±17	208±21

Table 2. Cumulative Nitrogen Input and Balance

System	Input	Balance	p Values
Glucose	0.0±0.0	-45.1±5.05	-
Protein	41.8±2.41	-20.4±3.45	$\leq$ 0.001 (vs glucose)
Protein + Lipid	38.5±2.03	-17.3±4.61	$\leq$ 0.001 (vs glucose) $\geq$ 0.3 (vs protein)
Protein + Glucose	39.6±2.59	-20.8±3.97	$\leq$ 0.001 (vs glucose) $\geq$ 0.95 (vs protein) $\geq$ 0.70 (vs protein + lipid)

(gering modifiziert nach Greenberg et al. 1976)

Während der Infusion von Glukose bzw. Glukose+Aminosäuren lagen die Insulin- und Glukosespiegel signifikant höher als bei den anderen Infusionsregimen (Aminosäuren bzw. Aminosäuren + Intralipid).Gegenüber der Glukose- bzw. kombinierten Glukose + Aminosäureninfusion verursachte die Zufuhr von Aminosäuren bzw. Aminosäuren + Intralipid höhere Konzentrationen an Ketonkörpern und freien Fettsäuren im Blut.Dabei hatten die Patienten,die eine Aminosäuren-Intralipid Infusion erhielten,signifikant höhere Konzentrationen an freien Fettsäuren und Ketonkörpern als die Patientengruppe,die nur Aminosäuren erhielt. Verglichen mit der Gruppe,die nur hypokalorische Glukoselösungen erhielt,hatten alle anderen Patientengruppen zwar signifikant bessere N-Bilanzen,jedoch waren diese ebenfalls negativ.Dabei waren bei den letztgenannten Gruppen trotz des unterschiedlichen Verhaltens der Metaboliten- und Insulinkonzentrationen keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der N-Bilanzergebnisse festzustellen.Insbesondere die Tatsache,daß die Infusion von Aminosäuren in Kombination mit hypokalorischen Fettemulsionen zwar zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentrationen der freien Fettsäuren und Ketonkörper gegenüber den bei alleiniger Infusion von Aminosäuren gemessenen Werten führte,nicht jedoch zu einer weiteren Verbesserung der N-Bilanzen,spricht nach Ansicht der Autoren gegen die von Blackburn et al. (1973 a,b) aufgestellten Hypothesen.

Gazzaniga und Mitarbeiter (1976) untersuchten bei operierten Patienten in der unmittelbaren postoperativen Phase (1.-3.postoperativer Tag) den Einfluß einer parenteralen Zufuhr von Glukose und/oder Aminosäurenlösungen auf das Konzentrationsverhalten von Insulin und Glukose und die N-Bilanz.In allen Gruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg der Insulinspiegel am 1. und 2. postoperativen Tag.Dieser Anstieg war am deutlichsten bei der kombinierten Zufuhr von Aminosäuren und Glukose.Dies ist darauf zurückzuführen,daß bestimmte Aminosäuren zusammen mit Glukose (z.B. Glukose+Leuzin,Glukose+Histidin (Floyd et al. 1970 b)) einen synergistischen Effekt auf die Insulinsekretion ausüben.Die Insulinspiegel waren am 3. post-

operativen Tag nur noch leicht über die präoperativen Werte erhöht. Die N-Bilanzen waren bei den Patienten, die nur Glukose erhielten, an allen 3 postoperativen Tagen negativ. Hingegen waren die N-Bilanzen bei der Zufuhr von Aminosäuren deutlich besser. Die besten Ergebnisse konnten mit der kombinierten Zufuhr von Aminosäuren und Glukose erzielt werden. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß in der unmittelbaren postoperativen Phase, solange noch keine Adaptation an den Hungerzustand eingetreten ist, wegen des Glukosebedarfs des Gehirns eine kombinierte Zufuhr von Aminosäuren und hypokalorischen Glukoselösungen sinnvoll sei.

Tweedle und Mitarbeiter (1975) studierten bei gesunden Probanden und Operierten den proteinsparenden Effekt einer Aminosäureninfusion (13,5 g N/Tag in Form von Fre Amine). Bei den Gesunden entwickelten sich während der Infusionsperiode alle Zeichen eines Fastenzustandes (signifikanter Abfall der Glukose- und Insulinspiegel, signifikanter Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren, Ketokörper und des Glukagons). Dennoch konnten während der 8tägigen Versuchsdauer keine ausgeglichenen N-Bilanzen erzielt werden (N-Bilanz: -6,2±2,2 g N/Tag). Die operierten Patienten befanden sich im Gegensatz zu den Gesunden vor Versuchsbeginn in einem unterschiedlich langen (5-49 Tage) Fastenzustand, für den u.a. eine negative N-Bilanz (-6,3 ±2,4 g N/Tag) kennzeichnend war. Bei diesen Patienten konnten durch Infusion der Aminosäurenlösung ausgeglichene N-Bilanzen erzielt werden. Die Autoren konnten jedoch nur bei den Patienten, die längere Zeit (17-49 Tage) gefastet hatten, positive N-Bilanzen und somit Zeichen einer Netto-Proteinbiosynthese beobachten, nicht hingegen bei den operierten Patienten, die nur 5-8 Tage vor Versuchsbeginn gefastet hatten, obwohl beide Patientengruppen hinsichtlich des Substratprofils (Glukosespiegel, Konzentrationen der freien Fettsäuren und Ketonkörper) keine Unterschiede aufwiesen.

Hieraus leiten die Autoren ab, daß eine protein-sparing therapy durch alleinige Zufuhr von Aminosäurenlösungen bei fastenadaptierten Patienten zwar möglich sei, aber die Adaptationspe-

riode,während der die Umstellung des Körpers auf Nahrungsrestriktion stattfindet,einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt.

Auch die Untersuchungen von Freeman et al. (1975 b) an gesunden Probanden unter den Versuchsbedingungen von Blackburn et al. (1973 a,b) hinsichtlich der Infusionsregimen zeigen,daß bei Gesunden,die vor der Durchführung der Versuche normal ernährt worden waren,eine länger als 4 Tage dauernde Periode zur Adaption an eine Nahrungsrestriktion notwendig ist,damit der proteinsparende Effekt einer alleinigen Zufuhr von Aminosäurenlösungen eintreten kann.Daher ist nach Auffassung von Freeman eine protein-sparing therapy ungeeignet für Patienten,die vor einem Trauma normal ernährt waren.

Dieselben Autoren (Freeman et al. 1977) überprüften in einer weiteren Studie die These Blackburns.Operierten Patienten wurde während der postoperativen Phase entweder Glukose bzw. Aminosäuren oder eine Kombination von Glukose und Aminosäuren infundiert.Gegenüber einer Zufuhr von Glukose (150 g/Tag) kam es bei alleiniger Zufuhr von Aminosäuren (150 g in Form von Fre Amine) zu einem Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren und Ketonkörper,zu einem Abfall der Insulinkonzentration und zu einer signifikanten Verbesserung der N-Bilanzen.Bei der kombinierten Zufuhr von Aminosäuren und Glukose (150 g/Tag) entwickelte sich ein Konzentrationsabfall der freien Fettsäuren und Ketonkörper und ein Anstieg der Insulinkonzentrationen auf Werte,wie sie bei Glukoseinfusionen gemessen wurden.Dennoch konnte hinsichtlich der N-Bilanz keine Verschlechterung gegenüber einer alleinigen Zufuhr von Aminosäurenlösungen beobachtet werden.Diese Befunde sprechen nach Ansicht der Autoren gegen die Hypothese Blackburns,daß der proteinsparende Effekt bei einer parenteralen Zufuhr von Aminosäuren nur bei gleichzeitig niedrigen Insulinspiegeln und hohen Konzentrationen an freien Fettsäuren und Ketonkörpern möglich sei.

Mc Dougal et al. (1977) verglichen den Einfluß infundierter Aminosäurenlösungen,Glukose und Fettemulsionen auf die N-Bilanz von Verbrennungspatienten.Dabei wurden unterschiedliche

Zufuhrraten (60 g bzw. 120 g Glukose/m^2 Körperoberfläche/Tag, 28-56 g Fett/m^2 Körperoberfläche/Tag,0-20 g N/m^2 Körperoberfläche/Tag) und verschiedene Kombinationen der einzelnen Nährsubstanzen gewählt.Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien fanden diese Autoren,daß isokalorische Glukose- bzw. Aminosäurenzufuhren den gleichen Effekt in Bezug auf die N-Bilanzen hatten.Dabei war jedoch ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Beeinflussung der N-Ausscheidung im Urin festzustellen.Bei Zufuhr von 60 g Glukose/m^2 Körperoberfläche/Tag trat eine Reduktion der Urin-N-Ausscheidung um die Hälfte des Ausgangswertes auf.Hingegen stieg die Urin-N-Ausscheidung bei alleiniger Zufuhr von 60 g Aminosäuren/m^2 Körperoberfläche/Tag deutlich an.Bei kombinierter Infusion von Glukose und Aminosäuren waren,in Abhängigkeit von der Zufuhrrate,die besten N-Bilanzergebnisse zu verzeichnen.Die N-Bilanzen bei Zufuhr von Aminosäuren und Fettemulsionen entsprachen denen bei niedriger Glukosezufuhr.Die Infusionsregimen,die keine Glukose enthielten,zeichneten sich durch niedrige Insulinspiegel und erhöhte Konzentrationen an freien Fettsäuren aus.Dennoch konnte keine Verbesserung der N-Bilanzen beobachtet werden.Inwieweit hierbei das fehlende Auftreten einer Ketonurie eine Rolle gespielt haben mag,ist unklar.

Mit Ausnahme dieser Untersuchung haben alle anderen oben aufgeführten Studien gezeigt,daß während der posttraumatischen Phase durch eine parenterale Zufuhr von Aminosäuren deutlich bessere N-Bilanzen erzielt werden können als mit Glukoselösungen (Zufuhrrate bis 150 g Glukose/Tag).Es konnte jedoch nicht bestätigt werden,daß eine zusätzliche Verabreichung von Glukose (100-150 g/Tag) zu den Aminosäureninfusionen über eine Erhöhung der Insulinspiegel und der dadurch bewirkten Hemmung der Lipolyse und Ketogenese zu einer Verschlechterung der N-Bilanzen gegenüber einer alleinigen Verabreichung von Aminosäuren führt.Auch neuere Ergebnisse von Blackburn (1976) zeigen,daß eine Zufuhr von hypokalorischen Glukoseinfusionen und Aminosäurenlösungen gegenüber einer alleinigen Zufuhr von Aminosäuren in der von ihm angegebenen Höhe zu keinen signifi-

kanten Unterschieden hinsichtlich der N-Bilanzergebnisse führt.

Kontrovers sind die Auffassungen bezüglich der Rolle des Insulins und der Ketokörper bei der protein-sparing therapy. Nach Ansicht vieler Autoren (Greenberg et al. 1976, Freeman et al. 1977, Wolfe et al. 1977) ist das Auftreten erhöhter Ketokörperkonzentrationen allein betrachtet weniger wichtig für die Einsparung von Proteinen bei der sogenannten protein-sparing therapy. Die proteinsparende Wirkung von peripher-venös verabreichten isotonen Aminosäurenlösungen sei vielmehr in der Hauptsache eine Funktion der infundierten Aminosäuren (Greenberg et al. 1976, Freeman et al. 1977).

Auch der zweite wesentliche Punkt der Blackburnschen Theorie (Blackburn et al. 1973 a,b, Flatt und Blackburn 1974), daß nur bei niedrigen Insulinspiegeln eine optimale Verwertung infundierter Aminosäuren und eine Erhaltung der Proteinstrukturen des Organismus möglich sei, ist sehr umstritten. Aus der Höhe der Insulinspiegel lassen sich keine unmittelbaren Rückschlüsse auf das Verhalten von N-Bilanz und Urin-N-Ausscheidung ziehen. So konnten Woolfe et al. (1977) an Gesunden zeigen, daß bei Infusion identischer Aminosäurenlösungen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Nichtproteinkalorien (Fettemulsion bzw. Glukose) sehr unterschiedliche Insulinkonzentrationen und Insulin:Glukagon-Quotienten auftraten, während die N-Bilanzergebnisse in allen Gruppen gleich waren. Ähnliche Befunde konnten einige Autoren auch für die postoperative Phase erheben (Greenberg et al. 1976, Freeman et al. 1975 a, 1977, Mc Dougal et al. 1977). Das bedeutet nun nicht, daß das Sekretionsverhalten von Insulin unwichtig sei für den Proteinmetabolismus, sondern nur, daß neben dem Insulin auch andere Hormone eine Rolle spielen und mitbeachtet werden müssen (Woolfe et al. 1977, Greenberg et al. 1976, Kaminski et al. 1977).

Insbesondere die Untersuchungen von Tweedle et al. (1975) veranschaulichen, daß zur Adaptation an Fastenbedingungen, die nach Blackburn et al. (1973 a,b, 1976) Voraussetzung für den Erfolg einer "protein-sparing therapy" ist, eine längere Zeit-

spanne als die von Blackburn (1976) angegebenen 2-3 Tage notwendig ist.Daher ist eine solche "protein-sparing therapy" nur sinnvoll für Patienten,die vor einer Operation schon eine gewisse Zeit in reduziertem Maße Nahrung zu sich nehmen konnten und daher an Fastenbedingungen adaptiert sind.

Ein ganz anderes Problem,das im Zusammenhang mit den oben erwähnten Untersuchungen auftaucht,ist die Frage,inwieweit ausgeglichene N-Bilanzen zum Nutzen des operierten/traumatisierten Patienten gereichen.Weiterhin ist zu fragen,ob Untersuchungen mittels der N-Bilanztechnik über so kurze Zeiträume (3-8 Tage) von der Methode her geeignet sind,Aussagen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren zu machen (Freeman et al. 1975 a,Diskussion zu Freeman et al. 1975 a,Freeman et al. 1977).In nur ganz wenigen der oben aufgeführten Untersuchungen sind neben der N-Bilanz zusätzliche Beurteilungskriterien für den Protein- und Aminosäurenstoffwechsel herangezogen worden.Hoover et al. (1975) konnten durch Infusion von Aminosäuren (90 g Protein in Form von Fre Amine) signifikant bessere N-Bilanzen erzielen als durch alleinige Zufuhr von Glukose (120 g/Tag).Hinsichtlich der Albumin- und Gesamtplasmakonzentration im Serum waren jedoch keine Unterschiede festzustellen.Wie im Kapitel über die Methoden zur Beurteilung der Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren ausgeführt,ist die Albuminkonzentration im Serum nur ein grober Parameter,da im Extravasalraum ein großes Reservoir an Albumin vorhanden ist, so daß der Abfall des Serumalbumins im Intravasalraum durch Nachströmen aus dem Extravasalraum kaschiert werden kann.

Skillman et al. (1976) untersuchten den Einfluß von Aminosäureninfusionen (75$\pm$2 g Aminosäuren/Tag;Aminosyn) und Glukoseinfusionen (111$\pm$12,4 g/Tag) auf die Albuminsyntheserate im postoperativen Verlauf.Dabei war die Albuminsyntheserate pro kg Körpergewicht und Tag unter der Infusion der Aminosäuren signifikant höher als bei Infusion von Glukose,während bezüglich der Albuminkonzentration im Serum keine signifikanten Unterschiede bestanden.Hinsichtlich der Plasmaaminosäurenkonzentrationen konnten die Autoren am 4. postoperativen Tag bei den

Patienten mit Aminosäureninfusionen eine signifikante Erhöhung von Leuzin,Isoleuzin,Valin,Phenylalanin,Tyrosin,Methionin,Alanin,Glyzerin,Serin und Aspartat gegenüber der Patientengruppe mit Glukoseinfusionen feststellen.Greenberg et al. (1976)konnte bei seinen Patienten,die Aminosäure+Fettemulsionen bzw. nur Aminosäuren erhielten gegenüber den Patienten mit Glukose bzw. Glukose+Aminosäuren signifikant höhere Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren beobachten,während sich hinsichtlich der übrigen Aminosäuren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergaben.

Da in beiden Untersuchungen keine präoperativen Werte bestimmt wurden,kann nicht beurteilt werden,ob die unter Glukose- bzw. Aminosäureninfusionen gemessenen Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren unter die "Norm" abgefallen waren.

Mit sehr großen Vorbehalten könnte man einen Vergleich der von Skillman et al. (1976) ermittelten Aminosäurenkonzentrationen mit den von Armstrong und Stave (1973 b) ermittelten Normwerten für die Plasmaaminosäurenkonzentrationen bei Erwachsenen durchführen.

Bemerkenswert ist,daß unter der Zufuhr von Glukose die verzweigtkettigen Aminosäuren sehr stark abgefallen sind.Es ist verführerisch zu spekulieren,daß durch die Glukosezufuhr und der dadurch bedingten Verminderung der Lipolyse und Ketogenese ein unzureichendes Angebot an Energiesubstraten bestand,so daß dieses Energiedefezit der Muskulatur durch Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren gedeckt werden mußte.Das Resultat ist eine Störung des Plasmaaminosäurenmusters und damit ein unausgewogenes Aminosäurenangebot an die Leber,was zu einer reduzierten Albuminsyntheserate führt.Neben den verzweigtkettigen Aminosäuren sind aber auch die Konzentrationen von Tyrosin, Phenylalanin,Alanin,Glyzin und vor allem Serin deutlich niedriger als die Nüchternplasmakonzentrationen bei Gesunden.Auch diese Störungen könnten eine verminderte Albuminsynthese verursacht haben.

Plasmaaminosäurenkonzentrationen (Mol/l)

	Nüchternwerte (1)		am 4. postoperativen Tag bei 5 Patienten (2 Männer, 3 Frauen, 31-81 Jahre) (2)	
	Männer	Frauen	Infusion von Glukose (3)	Aminosäuren (4)
Isoleuzin	84±18	64±18	48±12	235±43
Leuzin	160±27	122±23	97±22	361±54
Valin	252±37	209±31	145±51	603±75
Phenylalanin	65±9	56±8	36±13	91±14
Tyrosin	72±15	61±13	28±7	64±7
Methionin	32±6	27±5	41±32	52±19
Alanin	419±89	373±87	134±22	374±76
Glyzin	236±42	300±114	154±32	477±102
Glutamin	645±64	578±85	445±124	516±93
Glutamat	60±16	46±13	74±17	164±47
Serin	114±23	127±29	7±13	175±19
Threonin	146±22	154±40	120±27	188±29
Aspartat	--	--	14±3	25±3

(1) Armstrong und Stave 1973 b
(2) Skillman et al. 1976
(3) Glukosezufuhr: 111±12,4 g/Tag
(4) Aminosäurenzufuhr: 75±2 g/Tag in Form von Aminosyn^{R}

Vergleicht man jetzt das Plasmaaminosäurenspektrum der Patientengruppe, die lediglich Aminosäureninfusionen erhielten, so fallen aber auch dort einige Störungen auf. Bei diesen Patienten sind die Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren um ein mehrfaches über die normalen Nüchternplasmakonzentrationen erhöht. Dies könnte dadurch bedingt sein, daß wegen des ausreichenden Substratangebots (Ketokörper, freie Fettsäuren) an die

Muskulatur die intrazelluläre Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren vermindert ist und somit mehr verzweigtkettige Aminosäuren aus den Muskelzellen austreten können. Zusätzlich werden exogen verzweigtkettige Aminosäuren verabreicht. Neben den verzweigtkettigen Aminosäuren ist vor allem die Glyzinkonzentration sehr stark erhöht, was durch die exogene Glyzinzufuhr verursacht sein könnte. Insgesamt kommt es also auch bei den Patienten mit Aminosäureninfusionen zu einer Störung des normalen Plasmaaminosäurenpatterns.

Die Frage, warum es dennoch bei diesen Patienten zu einer vermehrten Albuminsyntheserate kommt, kann somit anhand der Veränderungen des Plasmaaminosäurenspektrums nicht beantwortet werden.

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Effektivität der protein-sparing therapy ist die Bestimmung des Muskelproteinstoffwechsels anhand der 3-Methylhistidinausscheidung im Urin. Es konnte nachgewiesen werden, daß, verglichen mit einer Infusion von 5 % Glukose, die Verabreichung isotoner Aminosäurenlösungen während der postoperativen Phase eine signifikante Reduktion der 3-Methylhistidinausscheidung zur Folge hatte (Kaminski et al. 1977). Dies spricht nach Ansicht der Autoren dafür, daß die unter der Aminosäurenzufuhr gemessenen niedrigen Insulinspiegel und hohen Ketonkörperkonzentrationen zusammen mit den infundierten Aminosäuren einen spezifischen Effekt auf die Erhaltung der Muskelproteine entfalten. Die Frage, inwieweit die gegenüber der Glukoseinfusion bei Zufuhr von Aminosäuren aufgetretenen erniedrigten Katecholamin- sowie erhöhten Glukagon-, Glukokortikoid- und STH-Sekretionsraten bei der Beeinflussung des Fett-, Glukose- und Proteinstoffwechsels eine Rolle gespielt haben, konnte in dieser Studie nicht eindeutig beantwortet werden, da die ermittelten Unterschiede nicht signifikant waren.

Indikationen für eine "protein-sparing therapy"

Das Konzept der "protein-sparing therapy" stellt einen Versuch dar, die Komplikationen eines zentralvenösen Zugangs bei totaler parenteraler Ernährung mit Aminosäuren und hypertonen

Glukoselösungen zu vermeiden und gleichzeitig durch Infusion von isotonen Aminosäurenlösungen über periphere Venen einen möglichst großen proteinkonservierenden Effekt zu erzielen (Flatt und Blackburn 1974,Freeman et al. 1975 a,Hensle 1978). Dieses Konzept wurde ursprünglich an einem Patientengut entwickelt,das über längere Zeit an eine reduzierte Nahrungszufuhr adaptiert war (Blackburn et al. 1973 a,b).Nach Ansicht einiger Autoren ist daher die alleinige Aminosäurenzufuhr nur für solche Patienten geeignet,die vor einem Trauma bereits an Fastenbedingungen adaptiert waren (Freeman et al. 1975 b,Tweedle et al. 1975).

Während die Blackburnsche Theorie über die Interaktion zwischen Insulin,Glukose-,Fett- und Proteinmetabolismus (Blackburn et al. 1973 a,b,Flatt und Blackburn 1974) umstritten ist, sind die klinischen Befunde hinsichtlich der proteinkonservierenden Wirkung peripher-venös zugeführter Aminosäurenlösungen unumstritten.Einheitlich ist auch die Auffassung,daß die Zufuhr von Aminosäuren kein Ersatz für eine vollständige parenterale Ernährung darstellt (Freeman et al. 1975 b,Hoover et al. 1975, Gazzaniga et al. 1976,Kaminski et al. 1977,Hensle 1978).Die alleinige Zufuhr von Aminosäuren ist lediglich als ein Mittel anzusehen,um die endogenen Proteinstrukturen zu schonen,nicht jedoch um große Proteinverluste zu ersetzen.Die Indikation für eine solche Aminosäurenzufuhr ist somit bei Patienten gegeben, die einem geringen traumatischen Streß unterliegen und für eine Zeitspanne von wenigen Tagen auf oralem Wege keine Nahrung zu sich nehmen können (Hoover et al. 1975).Eine zusätzliche Verabreichung von hypokalorischen Glukoselösungen (bis 150 g Glukose/Tag) ist,zumindest für nicht fastenadaptierte Patienten,empfehlenswert (Gazzaniga et al. 1976,Freeman et al. 1977, Mc Dougal et al. 1977).

3. Schlußbetrachtung

Die in dieser Arbeit zusammengestellten Ergebnisse, Widersprüche, offen gebliebenen Fragen und Überlegungen können wie folgt charakterisiert werden:

Das entscheidende Hindernis für die Entwicklung wirklich überzeugender Nährlösungen ist das Fehlen geeigneter Testverfahren. Demgegenüber erscheinen alle weiteren Fragen und Probleme nahezu zweitrangig. Was nützt eine noch so fundierte biochemische bzw. endokrinologische Theorie über den speziellen Bedarf bei einer gegebenen Krankengruppe, wenn die hieraus abgeleiteten Nährlösungen nicht treffsicher beurteilt werden können.

Als zweites Problem muß die Unsicherheit bezüglich der Lipidemulsionen als Energielieferant angeführt werden. Es wäre ein außerordentlicher Gewinn, hätte man Klarheit darüber, ob und wann diese ergiebige und volumensparende Energiequelle verwendet werden kann. Weitere Problemkreise tun sich auf mit den Fragen nach den optimalen Aminosäurenprofilen und den geeigneten Kohlenhydraten.

In ganz anderer Weise als das vorangestellte Testproblem bedarf auch die Suche nach geeigneten flankierenden Maßnahmen, z.B. Applikation von Proteinanabolika, Veränderung der Umgebungstemperatur etc., grundlegender Beachtung. Im Endeffekt wird bei kritischen Krankheitszuständen ohne adjunktive Therapien auch eine noch so gut adaptierte Nährlösung nicht zum gewünschten Erfolg führen können.

Literaturverzeichnis

Abel,R.M. — Parenteral Nutrition in the Treatment of Renal Failure in: Fischer,J.E. (Ed.) Total Parenteral Nutrition Boston 1976, SS.143-170

Abel,R.M.,Shih,V.E., Abott,W.M., Beck,C.H., Fischer,J.E. — Amino acid metabolism in acute renal failure: Influence of intravenous essential L-amino acid and hyperalimentation therapy Ann.Surg. 180, 350ff, 1974

Abel,R.M., Beck,C.H., Abott,W.M., Ryan,J.A., Barnett,G.O., Fischer,J.E. — Treatment of acute renal failure with intravenous administration of essential amino acids and glucose Surg.Forum 23, 77-79, 1972

Abel,R.M., Beck,C.H., Abott,W.M., Ryan,J.A., Barnett,G.O., Fischer,J.E. — Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose N.Engl.J.Med. 288, 695-99, 1973

Abitol,C.L., Feldmann,D.B., Ahmann,P., Rudmann,D. — Plasma amino acid patterns during supplemental intravenous nutrition of low-birth-weight infants J.Pediatr. 86, 766-72, 1975

Abrahamsson,L., Hakelius,L., Hambroeus,L., Öhlin,S.E., Hjorth,G. — Parenteral nutrition with a solution of pure L-amino acids Acta Chir.Scand. 138, 645-54, 1972

Adamo,N.J., Ratner,A.
Monosodium glutamate: Lack of effects on brain and reproductive function in rats
Science 169, 673ff, 1970

Adibi,S.A.
Metabolism of branched-chain amino acids in altered nutrition
Metabolism 25, 1287-1302, 1976

Adibi,S.A.
Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free amino acids of man
J.Appl.Physiol. 25, 52-57, 1968

Agrawal,H.C., Bone,A.H., Davison,A.N.
Inhibition of brain protein synthesis by phenylalanine
Biochem.J. 112, 27ff, 1969

Ahlberg,M., Bergström,J., Fürst,P., Josephson,B., Norrée,L.O., Vinnars,E.
Experience with essential amino acids in the treatment of patients with chronic uremia
Infusionstherapie 2, 151-57, 1975

Ahnefeld,F.W., et al.
Eignung von Nicht-Glukose-Kohlenhydraten für die parenterale Ernährung
Infusionstherapie 2, 227-38, 1975

Allison,S.P., Hinton,P., Chamberlain,M.J.
Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free fatty acids levels in burned patients
Lancet II, 1113-16, 1968

Anderson,G.H., Patel,D.G., Jeejeebhoy,K.N.
Design and evaluation by nitrogen balance and blood aminograms of an amino acid mixture for total parenteral nutrition of adults with gastrointestinal disease
J.Clin.Invest. 53, 904-12, 1974

Andrew, G., Schiff, D.,Chan, G.
Lipid metabolism in the neonate I.The effects of intralipid infusion on plasma triglyceride and free fatty acid concentrations in the neonate
J.Pediatr. 88, 273-78, 1976

Aoki, T.T., Müller, W.A., Brennan, M.F., Cahill, G.F.
Effect of glucagon on amino acid and nitrogen metabolism in fasting man
Metabolism 23, 805-14, 1974

Arhammar, G., Björnesjö, K.B., Jagenburg, R., Mellander, O.
Plasma and erythrocyte amino acids during treatment of protein calorie malnutrition
Acta Paediatr.Scand. 61, 145-48, 1972

Armstrong, M.D., Stawe, U.
A study of plasma free amino acid levels
I.Study of factors affecting validity of amino acid analyses
Metabolism 22, 549-60, 1973 a
II.Normal values for children and adults
Metabolism 22, 561-69, 1973 b
III.Variations during growth and aging
Metabolism 22, 571-78, 1973 c
IV.Characteristic individual levels of the amino acids
Metabolism 22, 821-25, 1973 d

Arturson, G.,Johansson, S.G.O., Högman, C.F., Killander, J.
Changes in immunglobulin levels in severely burned patients
Lancet I, 546 48, 1969

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft — Nebenwirkungen bei Infusion von Zuckeraustauschstoffen. Dtsch.med.Wochenschr.98,1047, 1973

Asch, M.J., Sperling, M., Fiser, R., Leake, R., Moore, T.C., Oh, W. — Metabolic and hormonal studies comparing three parenteral nutrition regimens in infants. Ann.Surg. 182, 62-65, 1975

Atwell, M.E., Waterhouse, C. — Glucose production from fructose. Diabetes 20, 193-99, 1971

Avery, G.B., Villavicencio, O., Lilly, J.R., Randolph, J.G. — Intractable diarrhea in early infancy. Pediatrics 41, 712-22, 1968

Baeck, S.-M., Makabali, G.G., Bryan-Brown, C.W., Kusek, J., Shoemaker, W.C. — The influence of parenteral nutrition on the course of acute renal failure. Surg.Gynecol.Obstet. 141, 405-8, 1975

Bässler, K.H., Berg, G., Beisbarth, H., Burri, C. et al. — Empfehlungen zur parenteralen Ernährung. Med.u.Ernähr. 11, 201-5, 1970

Bässler, K.H. — Kohlenhydrate und Zuckeralkohole in der parenteralen Ernährung. Mels.Med.Mitt. Bd.46 Suppl. I., 7-14, 1972

Bässler, K.H. — Zur Zweckmäßigkeit von Fettemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 3,198-200,1976

Bässler, K.H., Hassinger, W., Ackermann, R.H. — Zur Spezifität des ATP-Abfalls in der Leber nach intravenöser Injektion von Energie liefernden

Substraten

Infusionstherapie 4, 42-43, 1977

Banister, A., Matin-Siddiqi, S.A., Hatcher G.W., Hendrickse, R.G.

Intravenous feeding of young infants with persistent diarrhoea

Acta Paediatr.Scand.64, 732-40, 1975

Bansi, H.W., Jürgens, P., Müller, G., Rostin, M.

Der Stoffwechsel bei intravenöser Applikation von Nährlösungen, insbesondere synthetisch zusammengestellter Aminosäurelösungen

Klin.Wschr. 42, 332-52, 1964

Bark, S.

Amino acid concentration in plasma after gastrointestinal,intraportal, and intravenous administration of crystalline amino acids

Acta Chir. Scand. 142,279-84, 1976

Bark, S., Holm, J., Hakansson, J., Wretlind, A.

Nitrogen-sparing effect of fat emulsion compared with glucose in the postoperative periode

Acta Chir. Scand. 142, 423-27, 1976

Bauerdick, H., Spellberg, P., Lamberts, B.

Therapy with essential amino acids and their nitrogen-free analogues in severe renal failure

Am.J.Clin.Nutr. 31, 1793-96,1978

Beisbarth, H., Schultis, K.

Effizienz parenteral verabreichter Fettemulsionen

Infusionstherapie 3,24-31, 1976

Belin, R.P., Bivins, B.A.,

Fat overload with 10% soybean

Zona, J.Z., Young, V.L. oil emulsion

Arch.Surg. 111, 1391-93, 1976

Benda, G.I.,Babson, S.G. Peripheral intravenous alimentation of the small premature infant

J.Pediatr. 79, 494-98, 1971

Berg, G., Matzkies, F. Stoffwechselwirkungen einer Kohlenhydratkombinationslösung (Glucose,Fructose,Xylit 2:2:1) bei parenteraler Ernährung

Dtsch.med.Wochenschr. 101, 369-373,1976

Berg, G., Matzkies, F. Verhalten von Aminosäuren und Fettsäuren im Blut bei kompletter parenteraler Ernährung mit Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten

Fortschr.Med. 96, 631-38, 1978

Berg, G., Sailer, D., Bartels, O., Grumeth, M. Komplette parenterale Ernährung mit MCT-haltigen Fettemulsionen bei Schwerstkranken einer internistischen Intensivpflegestation

Infusionstherapie 3,129-32, 1976

Berg, G., Matzkies, F., Bickel, H. Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glucose,Fructose,Xylit und deren Mischungen

Dtsch.med.Wochenschr. 99, 633-8, 1974

Berg, G., Matzkies, F., Heid, H., Fekl, W. Wirkung einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel bei gleichzeitiger Applikation von Aminosäuren

Z.Ernährungswiss.14, 163-74,1975

Berg, G., Bickel, H., Matzkies, F.
Bilanz- und Stoffwechselverhalten von Fructose,Xylit und Glucose sowie deren Mischungen bei Gesunden während sechsstündiger parenteraler Ernährung
Dtsch.med.Wochenschr. 98, 602-610, 1973

Bergström, J.
Review:Percutaneus needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research
Scand.J.Lab.Invest. 35, 609-16, 1975

Bergström, J., Fürst, P., Hultman, E., Vinnars, E.
Parenteral nutrition in uremia
Acta Anaesth.Scand. Suppl. 55, 147-50, 1974

Bessert, I., Stute, J.
Ernährungsgewohnheiten und Proteinstatus von chirurgischen Patienten in der präklinischen Phase
Infusionstherapie 4, 78-81, 1977

Beyreiss, K.
Parenterale Ernährung von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht
Kinderärztliche Praxis 42, 226-234,1974

Beyreiss, K.
Die parenterale Ernährung von Säuglingen und Kindern
Kinderärztliche Praxis 43, 268-281, 1975

Bickel, H., Bünte, H., Coats, D.A., Misch, P.,Rauffer, L.v., Scranowitz, P., Wopfner, F.
Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase

Dtsch.med.Wochenschr. 98, 809-813,1973

Bickel, H., Schwemmle, K., Scranowitz, P., Wopfner, F.
Glucose,Fructose und Xylit als Energieträger in der postoperativen parenteralen Ernährung
Dtsch.med.Wochenschr. 100, 527-533, 1975

Bistrian, B.R., Blackburn, G.L., Scrimshaw, N.S., Flatt, J.P.
Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults
Am.J.Clin.Nutr. 28, 1148-55,1975

Birke, G., Carlson, C.A., Euler, U.S.v., Liljedahl, S.O., Plantin, L.O.
Studies on burns.XII.Lipid metabolism, catecholamine excretion, basal metabolic rate, and water loss during treatment of burns with warm dry air
Acta Chir.Scand. 138, 321-33, 1972

Blackburn, G.L., Etter, G., Mackenzie, T.
Criteria for choosing amino acid therapy in acute renal failure
Am.J.Clin.Nutr. 31, 1841-53,1978

Blackburn, G.L., Flatt, J.P., Clowes, T.F., O'Donnell, T.F., Hensle, T.E.
Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis or trauma
Ann.Surg. 177, 588-93, 1973 a

Blackburn, G.L., Flatt, J.P., Clowes, G.H., O'Donnell, T.E.
Peripheral intravenous feeding with isotonic amino acid solutions
Am.J.Surg. 125, 447-54, 1973 b

Blackburn, G.L., Flatt, J.P., Hensle, T.W.
Peripheral amino acid infusions
in: Fischer, J.E. (Ed.) Total parenteral nutrition Boston 1976, SS. 363- 394

Blackburn, G.L.
Lipid metabolism in infection
Am.J.Clin.Nutr. 30,1321-32,1977

Bloom, S.R., Vaughan, N.J.H., Russel, R.C.G.
Vagal control of glucagon release in man
Lancet II, 546-49, 1974

Blumenkrantz, M.J., Kopple, J.D., Kamdar, A.K., Healy, M.D., Feinstein, E.J., Massry, S.G.
Total parenteral nutrition in the management of acute renal failure
Am.J.Clin.Nutr. 31, 1831-40,1978

Böhmer, D.
Der Einfluß parenteraler Aminosäurenzufuhr auf den Eiweißstoffwechsel operierter, älterer orthopädischer Patienten
Infusionstherapie 1, 396-98, 1973/4

Børresen, H.C.
Clinical applications in Pediatric Surgery and Pediatrics
in: Lee, H.A. (Ed.)
Parenteral Nutrition in Acute Metabolic Illness
New York 1974, SS. 221-272

Børresen, H.C., Knutrud, O.
Intravenous feeding in pediatric surgery by peripheral veins
Infusionstherapie Sonderheft 2, 28-32, 1973

Bode, J.C.
Unerwünschte Stoffwechselwirkungen bei Gabe höherer Dosen von Fruktose und Sorbit
Infusionstherapie 1, 558-63, 1973/4

Bordos, D.C., Cameron, J.L.
Succesful long-term intravenous hyperalimentation in the hospital and at home

Arch.Surg. 110,439-41, 1975

Bozzetti,F., Terno,G., Longoni,C. — Parenteral hyperalimentation and wound healing

Surg.Gynecol.Obstet. 141,712-14, 1975

Brandt,M., Kehlet,H., Binder,C., Hagen,C., McNeilly,A.S. — Clin.Endocr. 5,107-14, 1976

Brennan,M.F., Aoki,Th.T., Müller,W.A., Cahill,G.F. — The role of glucagon as a catabolic hormone

Surg.Forum 24,72-74, 1973

Bromage,P.R., Shibata,H.R., Willoughby,H.W. — Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax

Surg.Gynecol.Obstet. 132,1051-1056, 1971

Broviac,J.W., Riella,M.C., Scribner,B.H. — The role of Intralipid in prolonged parenteral nutrition I. As a caloric substitute for glucose

Am.J.Clin.Nutr.29,255-57, 1976

Buchborn,E. — Akutes Nierenversagen in: Siegenthaler,W. (Hrsg.) Klinische Pathophysiologie, 2.Auflage, Stuttgart 1973,S.873ff

Buddecke,E. — Grundriss der Biochemie, 3.Auflage, Berlin, New York 1973

Bürger,U., Wolf,H. — Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen

I. Die freien Aminosäuren im Serum von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen

Z.Kinderheilk. 120,29-36, 1975

Bürger,U., Wolf,H., Meißner,S. — Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen
II. Bestimmung der Eliminationshalbwertzeit, Eliminationskonstanten, Transfer und Clearance der Aminosäuren nach Kurzinfusion eines Gemisches aus L-Aminosäuren

Z.Kinderheilk. 120,87-99,1975

Bürger,U., Wolf,H. — Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen
III. Zusammenstellung einer Aminosäurenlösung nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten

Europ.J.Pediatr. 122,169-75, 1976 (a)

Bürger,U., Wolf,H. — Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen
IV. Blutspiegelkontrollen während der Infusion einer nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten zusammengesetzten Aminosäurenlösung
Europ.J.Pediatr. 123,43-50, 1976 (b)

Burmeister,W. Die ausschließlich parenterale Ernährung bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen

Klin.Paediatr. 186,22-28, 1974

Burri,C., Wolter,D., Dölp,R., Milewski,P. Homöostase unter einem neuen Prinzip der totalen parenteralen Ernährung

Infusionstherapie Sonderheft 2, 59-62, 1973

Caldwell,M.D., Jonsson,H.T., Biemann Othersen,H. Essential fatty acid deficiency in an infant receiving prolonged parenteral alimentation

J.Pediatr. 81,894-98, 1972

Caldwell,M.D., O'Neill,J.A., Meng,H.C., Stahlman,M.H. Evaluation of a new amino acid source for use in parenteral nutrition

Ann.Surg. 185,153-61, 1977

Cahill,G.F. Starvation in man

N.Engl.J.Med. 282,668-75, 1970

Cahill,G.F. Physiology of insulin in man

Diabetes 20,785-99, 1971

Carey,L.C., Lowery,B.D., Cloutier,C.T. Blood sugar and insulin response of humans in shock

Ann.Surg. 172,342-47, 1970

Carpentier,Y., Delepesse,G., Janne,P., Mendes da Costa,P., Collet,H. Variations of immuncompetence compared to nitrogen balance in patients undergoing parenteral nutrition

Acta Chir.Scand.(Suppl.), 122-123, 1976

Carstensen,E., Jekat,F., Krafft,W. Die Therapie der Hypoproteinämie chirurgischer Patienten

	Aktuelle Chirurgie 7,135-40, 1972
Carstensen,H., Terner,N., Thorén,L., Wide,L.	Testosterone, Luteinizing Hormone and Growth Hormone in blood following surgical trauma
	Acta Chir.Scand. 138,1-5, 1972
Cashore,W.J., Sedaghatian,M.R., Usher,R.H.	Nutrional supplements with intravenously administred lipid, protein hydrolysate, and glucose in small premature infants
	Pediatrics 56,8-16, 1975
Clifford,A.J., Getzen,L.C., Hodges,R.E., Hoover-Plow,J.	Postoperative plasma levels of free amino acids
	Acta Chir.Scand.(Suppl.) 74-75, 1976
Clowes,G., O'Donnell,T., Blackburn,G., Maki,T.	Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic patients
	Surg.Clin.North Am. 56,1169-84, 1976
Cockburn,F., Robins,S.P., Forfar,J.O.	Free amino acid concentrations in fetal fluids
	Br.Med.J. 3,747-50, 1970
Coran,A.	The long-term total intravenous feeding of infants using peripheral veins
	J.Pediatr.Surg. 8,801-07, 1973
Coran,A., Edwards,B., Zaleska,R.	The value of heparin in the hyperalimentation of infants and children with a fat emulsion
	J.Pediatr.Surg. 5,725-35, 1974
Coran,A.	Total intravenous feeding of infants and children without the use of a central venous catheter

Ann.Surg. 179,445-49, 1974

Cuthbertson,D., Tilstone,W.J., Green,J.A. — Immunglobulin in injured patients
Lancet I,987-88, 1969

Cuthbertson,D., Fell,G.S., Smith,C.M., Tilstone,W.J. — Metabolism after injury 1: Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein, potassium, zinc, and creatine
Br.J.Surg. 59,925-31, 1972

Cuthbertson,D., Rahimi,A.G. — Metabolism after injury 2: Effect of a dryish and warm enviroment on skin temperatures and electrolyte responses
Br.J.Surg. 60,421-28, 1973

Dale,G., Young,G., Latner,A.L., Goode,A., Tweedle,D., Johmston,I.D.A. — The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids
Surgery 81,295-301, 1977

Daly,J.M., Steiger,E., Vars,H.M., Much,J. — Postoperative intravenous use of 5% dextrose, 5% amino acid solutions: effect on body, weight colonic anastomotic strength and serum protein metabolism
Surg.Forum 24,84-86, 1973

Daly,J.M., Steiger,E., Vars,H.M., Dudrick,S.J. — Postoperative oral and intravenous nutrition
Ann.Surg. 180,709-15, 1974

Das,J.B., Filler,R.M. — Amino acid utilization during total parenteral nutrition in the surgical neonate
J.Pediatr.Surg. 8,793ff, 1973

Davies,J.W., Liljedahl,S.O. — Protein catabolism and energy utilization in burned patients

treated at different environmental temperatures

in: Porter,R., Knight,J.(Eds.) Energy metabolism in trauma Ciba foundation symposium London 1970, SS.59-71

Deckner,K., Brand,K., Kofránýi,E. — Untersuchungen über die Verträglichkeit und biologische Wertigkeit von parenteral verabreichten Aminosäurenmustern

Klin.Wschr. 48,795-800, 1970

Diekmann,L. — Parenterale Ernährung in der Pädiatrie

Mels.Med.Mitt.Bd 48 Suppl.II, 53-64, 1974

Dluholucký,S., Babic,J., Taufer,I. — Reduction of incidence and mortality of respiratory distress syndrome by administration of hydrocortisone to mother

Arch.Dis.Child. 51,420ff, 1976

Dobryszycka,W., Zeineh,R., Ebroon,E., Kukral,J.C. — Metabolism of plasma proteins in injury states
II. Incorporation of (^{14}C)glucosamine and (^{35}S)methionine into human and canine haptoglobin

Clin.Sci. 36,231-40, 1969

Dölp,R., Ahnefeld,F.W., Fodor,L. — Differenzierte postoperative Substitution: Bedingungen und Konzeption

Infusionstherapie Sonderheft 2, 79-84,1973

Dölp,R., Dick,W., Milewski,P., Steinhardt,B.
Grundsätze der postoperativen parenteralen Substitution mit Aminosäurenlösungen
Infusionstherapie 3,221-28, 1973/4(a)

Dölp,R., Bauer,H., Ahnefeld,F.W., Seeling,W.
Klinische Untersuchungen über die routinemäßige Infusionstherapie mit 1,5%igen Aminosäurenlösungen in der operativen Medizin
Infusionstherapie 1,615-22, 1973/4(b)

Dölp,R., Grab,E.,Knoche,E., Ahnefeld,F.W.
Stoffwechselverhalten und Verwertung parenteral zugeführter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase
Infusionstherapie 2,103-10,1975

Dölp,R., Feki,W., Ahnefeld,F.W.
Free amino acids in plasma in the post-traumatic period
Infusionstherapie 2,321-24,1975

Dölp,R., Ahnefeld,F.W., Schmitz,E.
Klinische Untersuchungen über die Konzentration freier Aminosäuren im Plasma und Urin im Postaggressionsstoffwechsel I.Mitteilung
Infusionstherapie 5,241ff,1978a

Dölp,R., Gollwitzer,M., Ahnefeld,F.W., Grünert,A., Schmitz,E.
Klinische Untersuchungen über die Konzentrationen freier Aminosäuren im Plasma und Urin im Postaggressionsstoffwechsel II.Mitteilung
Infusionstherapie 5,309-14,1978b

Dolif,D., Jürgens,P.
Die Bedeutung der nichtessentiellen AS bei der parenteralen Ernährung
Med.u.Ernähr. 11,67-71, 1970

Dolif,D., Jürgens,P.
Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei parenteraler Ernährung
Z.Ernährungswiss.Suppl. 10,24-56, 1971

Dudrick,S.J., MacFayden,B.V., van Buren,C.T., Ruberg,R.L., Maynard,A.T.
Parenteral Hyperalimentation. Metabolic Problems and Solutions
Ann.Surg. 176,259-64, 1972

Dudrick,S.J., Copeland,E.M., MacFayden,B.V.
Hyperalimentation in infants
Z.Ernährungswiss. 15,9-25, 1976

Duke,J.H., Jørgensen,S.B., Broell,J.R., Long,C.L., Kinney,J.M.
Contribution of protein to caloric expenditure following injury
Surgery 68,168-74, 1970

Dutz,R., Greiner,E., Kersting,K.H., Mast,D., Peter,K., Schaub,P.
Postoperative totale parenterale Ernährung unter Verwendung einer Kohlenhydratmischung
Münch.Med.Wschr. 118,1491-94, 1976

Eckart,J., Kedenburg,C.P., Tempel,G.
Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabreichter Fette in der frühen postoperativen Phase
Med.u.Ernähr. 7,154-57, 1971

Eckart,J., Tempel,G., Kaul,A., Schürband,P.
Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabfolgter Triglyzeride nach Operationen und Traumen
Infusionstherapie 2,138-45,1973/4

Eckart,J. — Zur Verwertung von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung des Menschen
Infusionstherapie 1,521-29,1973/4

Elwyn,D.H. — The role of the liver in regulation of amino acid and protein metabolism
in: Munro,H.N. (Ed.)
Mammalian protein metabolism
Vol.4,SS.523-57, New York 1970

Eyrich,K., Braun-Heine,A., Heine,W.D. — Parenterale Ernährung bei Intensivpatienten
in: Zöllner,N. (Hrsg.)
Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis
Parenterale Ernährung, Bd.1, SS.94-113, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney 1978

Fahey,J.L. — Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous amino acid administration in man: the protective effect of L-arginin
J.Clin.Invest.36,1647-56,1957

Felig,P., Owen,O.E., Wahren,J., Cahill,G.F. — Amino acid metabolism during prolonged starvation
J.Clin.Invest.48,584-94,1969

Felig,P. — The glucose-alanine cycle
Metabolism 22,179-207,1973

Felig,P., Wahren,J., Hendler,R. — Influence of physiologic hyperglucagonemia on basal and insulininhibited splanchnic glucose output in normal man

J.Clin.Invest.58,761-65,1976

Felig,P., Wahren,J. Amino acid metabolism in exercising man

J.Clin.Invest.50,2703-14,1971

Fitzpatrick,G.F., Meguid,M.M., Gitlitz,P., O'Connor,N.E., Brennan,M.F. Effects of glucagon on 3-methylhistidine excretion: muscle proteolysis or ureogenesis?

Surg.Forum 26,46-58,1975

Flatt,J.P., Blackburn,G.L. The metabolic fuel regulatory system: implications for protein-sparing therapies during caloric deprivation and disease

Am.J.Clin.Nutr.27,175-87,1974

Fleck,A., Ballantyne,F.C., Tilstone,W.J., Cuthbertson,D.P. Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol.33,417-21,1973

Floyd,J.C., Fajans,S.S., Pek,S., Thiffault,C.A., Knopf,R.F., Conn,J.W. Synergistic effect of certain amino acid pairs upon insulin secretion in man

Diabetes 19,102-08,1970(a)

Floyd,J.C., Fajans,S.S., Pck,S., Thiffault,C.A., Knopf,R.F., Conn,J.W. Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man

Diabetes 19,109-15,1970(b)

Förster,H., Meyer,E., Ziege,M. Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fructose

Klin.Wschr.48,878-79, 1970

Förster,H., Dudziak,R., Steuer,A., Boeckler,S. Einfluß von Aminosäureninfusionen auf fructosebedingte blutchemische Veränderungen bei Patienten der Intensivstation

Infusionstherapie 3,228-35,1976

Förster,H. — Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit, Xylit

Med.u.Ernähr.13,7-15, 1972

Förster,H., Steuer,A., Albrecht,H., Quadbeck,R., Dudziak,R. — Insulinkonzentration bei polytraumatisierten Patienten während Infusion von Glukose, Fruktose und Sorbit

Infusionstherapie 5,185-88, 1978

Förster,H. — Sind bei Infusion von Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten?

Dtsch.med.Wschr.98,839-44, 1973

Förster,H., Hoffmann,H. — Biochemische Überlegungen zur Verwendung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung

Infusionstherapie 4,265-79,1973/4

Förster,H., Halsbeck,M., Mehnert,H. — Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung

Infusionstherapie 3,199-213,1973/4

Förster,H., Heller,L., Hellmund,U. — Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glucose, Fructose und Xylit über 48 Stunden

Dtsch.med.Wschr.99,1723-29,1974

Förster,H., Zagel,D. — Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glucose und Zuckeraustauschstoffen

Dtsch.med.Wschr.99,1300-04,1974

Förster,H. — Zum Stoffwechsel von Monosacchariden und Polyolen

Infusionstherapie 2,187-201,1975

Förster,H., Hoos,I., Boecker,S., Michel,B. — Sind Maltoseinfusionen für die Infusionstherapie geeignet? Infusionstherapie 2,385-92,1975

Forget,F.F., Fernandes,J., Haverkamp Begemann,P. — Utilization of fat emulsion during total parenteral nutrition in children. Acta Paediatr.Scand.64,377-84, 1975

Fox,I.H., Kelley,W.N. — Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. Metabolism 21,713-21, 1972

Fox,H.A., Krasna,J.H. — Total intravenous nutrition by perpheral vein in neonatal surgical patients. Pediatrics 52,14-20, 1973

Freeman,J.B., Stegnik,L., Thompson,R., Meyer,P., DenBesten,L. — Metabolic effects of amino acids vs. dextrose infusion in surgical patients. Arch.Surg.110,916-20,1975(a)

Freeman,J.B., Stegnik,L., Fry,L., Sherman,B.M., DenBesten,L. — Evaluation of amino acid infusions as protein sparing agents in normal adult subjects. Am.J.Clin.Nutr.28,477-81,1975(b)

Freeman,J.B., Stegnik,L., Wittine,M.F., Danney,M.M., Thompson,R. — Lack of correlation between nitrogen balance and serum insulin levels during protein sparing with and without dextrose. Gastroenterology 73,31-36,1977

Freund,H., Luttwak,E.M.
Long term total parenteral nutrition through peripheral veins
International Surgery 61,271-272,1976

Friedmann,Z., Danon,A., Stahlmann,M., Oates,J.
Rapid outset of essential fatty acid deficiency in the newborn
Pediatrics 58,640-49,1976(a)

Friedmann,Z., Shochat,S., Maisels,J., Marks,K.H., Lamberth,E.L.
Correction of essential fatty acid deficiency in newborn infants by cutaneous application of sunflower-seed oil
Pediatrics 58,650-54,1976(b)

Froesch, E.R., Zapf, J., Keller, U., Oelz, O.
Comparative study of the metabolism of U-^{14}C-fructose,U-^{14}C-sorbitol, and U-^{14}C-xylitol in the normal and the streptozotocin-diabetic rat
Europ.J.Clin.Invest.2, 8-14,1971

Fürst, P., Bergström, J., Josephson, B.
^{15}N-studies in severe renal failure
I.Influence of amino acid administration on the nitrogen metabolism
Scand.J.Clin.Lab.Invest.30,299-305, 1972

Fürst, P.
^{15}N-studies in severe renal failure
II.Evidence for the essentiality of histidine
Scand.J.Clin.Lab.Invest.30,307-312, 1972

Fürst, P.,Bergström, J., Vinnars, E.,Schildt, B., Holmström, B.
Intracellular amino acids and energy metabolism in catabolic patients with regard to muscle tissue, SS.85-104
in: Johnston,I.D.A. (Ed.)
Advances in Parenteral Nutrition
Lancaster 1978

Garber, A.J., Karl, I.E., Knipis, D.M.
Alanine and glutamine synthesis and release from skeletal musle IV.Beta-adrenergic inhibition of amino acid release
J.Biol.Chem.251, 851-57, 1976

Garza, C., Scrimshaw, N.S., Young, V.R.
Human protein requirements:the effect of variations in energy intake within the maintenance range
Am.J.Clin.Nutr.29, 280-87, 1976

Gaull, G., Sturman, J.A., Räihä, N.C.R.
Development of mammalian sulfur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissues
Pediatr.Res.6, 538, 1972

Ganong, W.F.
Medizinische Physiologie
2. Auflage,Berlin,Heidelberg, New York 1972

Gazzaniga, A.B., Polachek, J.R., Wilson, A.F., Day, A.T.
Indirect calometry as a guide to caloric replacement during parenteral nutrition
Am.J.Surg.136, 128-33, 1978

Gazzaniga, A.B., Bartlett, R.H., Shobe, J.B.
Nitrogen balance in patients receiving either fat or carbohydrate for total intravenous nutrition

Ann.Surg.182, 163-68, 1975

Gazzaniga, A., Day, A., Bartlett, R., Wilson, A.
Endogenous caloric sources and nitrogen balance
Arch.Surg.111, 1357-61, 1976

Geser, C.A., Schultis, K.
Der Einfluß von chirurgischen Eingriffen auf die intravenöse Glukosetoleranz und die Insulinsekretion des Menschen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.76, 425-427, 1970

Geser, C.A.
Die Verwertung von Kohlenhydraten in Streß-Situationen
Infusionstherapie1,215-19,1973/4

Geser, C.A., Müller-Hess, R., Felber, J.P.
The insulin:glucagon ratio and secretion of growth hormone after intravenous administration of amino acids and carbohydrates in healthy subjects
Infusionstherapie 1, 483-89, 1973/4

Geser, C.A., Müller-Hess, R., Jequier, E., Felber, J.P.
Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen nach Verabreichung von langkettigen (LCT) und mittelkettigen Triglyzeriden an Normalpersonen
Z.Ernährungswiss.Suppl.17, 50ff., 1974

Ghadimi, H., Pecora, P.
Free amino acids of cord plasma as compared with maternal plasma during pregnancy
Pediatrics 33, 500-6, 1964 (a)

Ghadimi, H., Pecora, P.
Plasma amino acids after birth

Pediatrics 34,182-91,1964(b)

Ghadimi,H., Abaci,F., Kumar,S., Rathi,M. — Biochemical aspects of intravenous alimentation

Pediatrics 48,955-65,1971

Ghadimi,H. — A review: Current status of parenteral amino acid therapy

Pediatr.Res. 7,169-73,1973

Ghadimi,H., Arulanantham,K., Desai,L. — Unitary concept for prevention and treatment of respiratory distress syndrome

Lancet II,126-28,1973(a)

Ghadimi,H., Kumar,S., Abaci,F. — Endogenous amino acid loss and its significance in infantile diarrhea

Pediatr.Res.7,161-68, 1973(b)

Ghadimi,H. — Newly devised amino acid solutions for parenteral use in: Ghadimi,H. (Ed.), Total parenteral nutrition:premises and promises,New York 1975, SS. 393-442

Ghadimi,H., Iyer,L.B., Desai,L. — Total parenteral nutrition for prevention and treatment of the respiratory distress syndrome in: Ghadimi,H. (Ed.), Total parenteral nutrition:premises and promises,New York 1975,SS.543-75

Gigon,J.P., Enderlin,F., Scheidegger,S. — Über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der menschlichen Lunge

Schweiz.Med.Wschr.96,71-75,1966

Gilder,H., Valicic,M., DeLeon,V., Sternberg,D. — Comparative effect of experimental injury and hydrocortisone

on liver and plasma composition of rats

Metabolism 19,562-68,1970

Göschke,H., Leutenegger,A. Vor- und Nachteile der parenteralen Hyperalimentation in: Ahnefeld,F.W., Burri,C., Dick,W., Halmágyi,M. (Hrsg.) Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, Bd.7, Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung Berlin,Heidelberg,New York 1975, SS.141-47

Gofferje,H. Grundlagen der parenteralen Ernährung des akuten Nierenversagens

Infusionstherapie 1,366-70,1973/4

Goodgame,J.Th.,Lowery,S.F., Brennan,M.F. Essential fatty acid deficiency in total parenteral nutrition: Time course of development and suggestion of therapy

Surgery 84,271-77,1978

Gottstein,U., Müller,W., Berghoff,W., Gärtner,H., Held,K. Zur Utilisation von nicht-veresterten Fettsäuren und Ketonkörpern im Gehirn des Menschen

Klin.Wschr.49,406-11,1971

Greenberg,G.R., Marliss,E., Anderson,G.H., Langer,B., Spence,W., Tovee,B., Jeejeebhoy,K.N. Protein-sparing therapy in postoperative patients. Effects of added hypocaloric glucose or lipid

N.Engl.J.Med.294,11-16,1976

Grotte,G., Meurling,S. Grundsätzliches über die parenterale Ernährung in der Kinderchirurgie

in: Wretlind,A., Frey,R., Makowski,H.,Eyrich,K.(Hrsg.) Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd 103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, SS.178-89

Groves A.C., Griffiths,J., Leung,F., Meek,R.N.
Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection
Ann.Surg.178,102-07,1973

Groves,A.C., Moore,J.P., Wolf,L.I., Duff,J.H.
Arterial plasma amino acids in patients with severe burns
Surgery 83,138-43,1978

Grünert,A., Olbermann,M., Grünert-Fuchs,M.
Serumkonzentrationen der endogen freigesetzten einzelnen Nichtesterfettsäuren bei Intensivpflegepatienten
Infusionstherapie 3,337-44,1976

Grunst,J., Dietzke,G., Wickelmayer,M., Molz,M., Eisenburg,J., Mehnert,H., Hepp,K.D.
Die Harnsäureproduktion der menschlichen Leber während parenteraler Fruktosezufuhr
Verh.dtsch.inn.Med.80,487-91, 1974

Gump,F.E., Long,C., Killian,P., Kinney,J.M.
Studies of glucose intolerance in septic injured patients
J.Trauma 14,378-87,1974

Gump,F.E., Long,C.L., Geiger,J.W., Kinney,J.M.
The significance of altered gluconeogenesis in surgical catabolism
J.Trauma 15,704-10,1975

Gustafson,A., Kjellmer,I., Olegard,R., Victorin,L.
Nutrition in low-birth-weight infants I

Acta Paediatr.Scand.61,149-58, 1972

Gustafson,A., Kjellmer,I., Victorin,L.
Nutrition in low-birth-weight infants II
Acta Paediatr.Scand.63,177-82, 1974

Härich,B.
Der Einfluß der Fettemulsion Intralipid 20% auf die Atemfunktion im randomisierten Versuch
in: Zöllner,N. (Hrsg.)
Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis, Bd.1, Parenterale Ernährung, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney 1978, SS.76-90

Haider,W., Lackner,F., Tonczar,L.
Verabreichung hochprozentiger Glukose mit großen Insulindosen im Rahmen einer frühzeitigen totalen parenteralen Ernährung bei Patienten mit schockbedingtem übersteigerten Kalorienbedarf
Anaesthesist 24,289-98,1975(a)

Haider,W., Lackner,F., Schlick,W., Benzer,H., Gerstenbrand,F., Irsigler,K., Korn,A., Krystof,G., Mayrhofer,O.
Metabolic changes in the course of severe acute brain damage
Europ.J.Intensive Care Medicine 1,19-26,1975(b)

Haider,W., Benzer,H., Krystof,F., Lackner,F., Mayrhofer,O., Steinbereithner,K., Irsigler,K., Korn,A., Schlick,W., Binder,H., Gerstenbrand,F.
Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage
Europ.J.Intensive Care Medicine 1,115-23,1975(c)

Hallberg,D. Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The kinetics of the elimination of a fat emulsion studied by a constant infusion technique in man

Acta Physiol.Scand.64,299-305, 1965(a)

Hallberg,D. Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream: The kinetics for the elimination of a fat emulsion studied by single injection technique in man

Acta Physiol.Scand.64,306-13, 1965(b)

Hallberg,D. Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The effect of fasting and trauma in man on the elimination rate of fat emulsion injected intravenously

Acta Physiol.Scand.65,153-63, 1965(c)

Hallberg,D. Elimination of exegenous lipids from the blood stream: An experimental, methological and clinical study in dog and man

Acta Physiol.Scand.65, Suppl. 254,,1965(d)

Halmâgyi,M. Bilanzierte Substitutionstherapie durch Infusion (Elektrolyte,Aminosäuren und Energieträger) bei schwerkranken, traumatisierten Patienten

Infusionstherapie 1,473-76,1973/4

Hanson,E.L., Brennan,M.F., O'Connell,R.C., Moore,F.D.
Reponse of glucose, insulin,free fatty acid and human growth hormone to norepinephrine and hemorrhage in normal man
Ann.Surg.177,453-57, 1973

Hartig,W.
Der postoperative Eiweißstoffwechsel. 1.Mitteilung: Der postoperative Eiweißabbau - Klinische Untersuchungen
Z.Exper.Chir.2,102-13,1969

Hartig,W., Wetzel,K., Gebhardt,O., Czarnetzki,H.D., Hübner,G.
Der postoperative Eiweißstoffwechsel. 2.Mitteilung: Die Änderung des Eiweißstoffwechsels durch eine Operation sowie die Verwertung postoperativ zugeführten Stickstoffs (Untersuchungen an Ratten mit markiertem Stickstoff.)
Z.Exper.Chir.3,56-72, 1970(a)

Hartig,W., Hübner,G., Czarnetzki,W.D., Gebhardt,O., Wetzel,K.
Der postoperative Eiweißstoffwechsel. 3.Mitteilung: Einfluß der Nahrungskarenz auf den postoperativen Eiweißstoffwechsel.
Z.Exper.Chir.3,170-77, 1970(b)

Hartig,W., Czarnetzki,H.D., Faust,H., Fickweiler,E.
Zur Verwertung von Aminosäureninfusionslösungen beim Gesunden und bei Patienten im Streß, untersucht an ^{15}N-Glycin
Infusionstherapie 3,268-73,1976

Hartig,W., Czarnetzki,H.D., Faust,H, Martin,H.,
Zur Utilisation von oral appliziertem ^{15}N-Glycin beim Menschen

Martin,R., Wetzel,K. — Infusionstherapie 6,6-9, 1979

Harries,J.T., Piesowicz,A.T., Seakins,J.W.T., Francis,D.E.M., Wolff,O.H. — Low proline diet in type I hyperprolinaemia. Arch.Dis.Child.46,72ff, 1971

Heine,W., Richter,I. — Stoffwechselchemische Bilanzuntersuchungen mit neuen Testaminosäurenlösungen zur parenteralen Ernährung. Dtsch.Ges.Wesen 28,449-52,1973

Heine,W., Drescher,U. — Vergleichende Untersuchungen zur Utilisation von L- und DL-Aminosäurengemischen bei vollständiger parenteraler Ernährung im Säuglingsalter. Dtsch.Ges.Wesen 30,1563-66,1975

Heird,W.C., Driscoll,J.M., Schullinger,J.N., Grebin,B., Winters,R.W. — Intravenous alimentation in pediatric patients. J.Pediatr.80,351-72,1972(a)

Heird,W.C., Nicholson,J.F., Driscoll,J.M., Schullinger,J.N., Winters,R.W. — Hyperammonania resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic l-amino acids: a preliminary report. J.Pediatr.81,162-65,1972(b)

Heird,W.C., Winters,R.W. — Total parenteral nutrition. The state of the art. J.Pediatr.86,2-16,1975

Heird,W.C., Driscoll,J.M. — Use of intravenously administered lipid in neonates. Pediatrics 56,5-7,1975

Hensle,T.W. — Protein-sparing in cystectomy patients. J.P.E.N.2,519-24,1978

Henze, G., Lautner, H., Neubrand, W., Werner, E.

Stickstoffbilanzen und Plasmaaminosäuren bei Früh- und Neugeborenen mit partieller parenteraler Ernährung während der ersten drei Lebenstage

Infusionstherapie 5, 18-23, 1978

Herndon, D.N., Wilmore, D.W., Mason, A.D., Pruitt, B.A.

Humoral mediators of nontemperature-dependent hypermetabolism

Surg.Forum 28, 37-39, 1977

Herndon, D.N., Wilmore, D.W., Mason, A.D., Pruitt, B.A.

Abnormalities of phenylalanin and tyrosin kinetics. Significance in septic and nonseptic burned patients

Arch.Surg. 113, 133-35, 1978

Hessman, Y., Thorén, L.

Glycogen storage in rat liver and skeletal muscle in thermal trauma. I. Effect of exogenous insulin

Acta Chir.Scand. 141, 385-92, 1975

Hessman, Y.

Glycogen storage in rat liver and skeletal muscle during continuous infusion of adrenalin. II. Effect of exogenous insulin

Acta Chir.Scand. 141, 393-98, 1975(a)

Hessman, Y.

Glycogen storage in rat liver and skeletal muscle in thermal trauma. III. Effect of adrenal demedullation

Acta Chir.Scand. 141, 473-79, 1975(b)

Hessman,Y., Adolfsson,S.
Glycogen synthtase activity in rat muscle in thermal trauma
Acta Chir.Scand.141,480-83, 1975

Heuckenkamp,P.U.
Kohlenhydrate - Teilaspekte der Energieversorgung
in: Zöllner,N. (Hrsg.) Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis, Bd.1, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney 1978, SS.3-18

Heuckenkamp,P.U., Schill,K., Zöllner,N.
Zum Mechanismus des Serumharnsäureanstieges unter konstanter Fructoseinfusion beim Menschen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.77, 177-80, 1971

Heuckenkamp,P.U., Zöllner,N.
Xylitbilanz währen mehrstündiger Infusionen mit konstanten Zufuhrraten bei gesunden Menschen
Klin.Wschr.30,1063-65, 1972

Hiebert,J.M., Sixt,N., Soeldner,J.S., Egdahl,R.H.
Altered insulin and glucose metabolism produced by epinephrine during hemorrhagic shock in the adrenalectomized primate
Surgery 74,223-34, 1973

Hirono,H., Suzuki,H., Igarashi,Y., Konno,T.
Essential fatty acid deficiency induced by total parenteral nutrition and by medium-chain triglyceride feeding
Am.J.Clin.Nutr.30,1670-76, 1977

Hinton,P., Allison,S.P., Littlejohn,S., Lloyd,J.
Insulin and glucose to reduce catabolic response to injury in burned patients

Lancet I,767-69, 1971

Hofert,C., Panteliadis,C., Dolif,D., Jürgens,P.
Bilanzierte parenterale Ernährung von Frühgeborenen
Mschr.Kinderheilk.121, 525-30, 1973

Holzki,J.
Untersuchungen über Qualität und Quantität des Aminosäurenmusters bei der langdauernden parenteralen Ernährung von operierten Neugeborenen
Infusionstherapie 5,327-36,1978

Hoover,H.C., Grant,J.P., Gorschboth,C., Ketcham,A.S.
Nitrogen-sparing intravenous fluids in postoperative patients
N.Engl.J.Med.293,172-75,1975

Hultman,E., Bergström,J., H:son Nilson,L.
Normal carbohydrate metabolism and carbohydrate metabolism in trauma
Acta Anaesth.Scand.Suppl.54, 28-49, 1974

Hultman,E., H:son Nilson,L., Sahlin,K.
Adenine nucleotide content of human liver. Normal values and fructose-induced depletion
Scand.J.Lab.Invest.35,245-51, 1975

Huth,K., Schoenborn,W., Börner,J.
Zur Pathogenese der Unverträglichkeitserscheinungen bei parenteraler Fettzufuhr
Med.u.Ernähr.8,146-48,1967

Huth,K., Harms,D.
Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgabe - eine Blindstudie
Infusionstherapie 1,372-76,1973/4

Hyman,C.J., Reiter,J., Rodnan,J., Drash,A.

Parenteral and oral alimentation in the treatment of nonspecific protracted diarrheal syndrome of infancy

J.Pediatr.78,17-29,1971

Imamura,M., Clowes,G.H.A., Blackburn,G.L.,O'Donnell,T.F., Trerice,M., Bhimjee,Y., Ryan,N.T.

Liver metabolism and glucogenesis in trauma and sepsis

Surgery 77,868-80,1975

Irvin,T.

The effect of methionine on colonic wound healing in malnourished rats

Br.J.Surg.63,237-40,1976

Jacobson,S., Ericsson,J., Obel,A.L.

Histopathological and ultrastructural changes in the human liver during complete intravenous nutrition for seven months

Acta Chir.Scand.137,335-49,1971

Jacobson,S.

Free amino acids in serum and urine postoperatively in total parenteral nutrition (TPN)

Acta Chir.Scand.Suppl.30-31, 1976

Jarnum,S.

Parenteral nutrition in the short-bowel-syndrome

Infusionstherapie Sonderheft2, 53-58, 1973

Jeejeebhoy,K.N.,Anderson,G.H., Nakhooda,A.F.,Greenberg,G.R., Sanderson,I.,Marliss,E.B.

Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose

J.Clin.Invest.57,125-36,1976(a)

Jeejeebhoy,K.N., Langer,B., Tsallas,G., Chu,R.C., Kuksis,A., Anderson,G.H.
Total parenteral nutrition at home: studies in patients surviving 4 month to 5 years
Gastroenterology 71,943-53,1976b

Jekat,F., Hahn,F.
Die Einstellungskinetik bei parenteraler Nährstoffzufuhr
Ernährungsumschau 17,451ff.,1970

Jekat,F., Hahn,F.
Über die theoretischen und experimentellen Grundlagen der parenteralen Aminosäurenversorgung des Menschen
Ernährungsumschau 10,420-26,1971

Jekat,F.
Die parenterale Aminosäurenversorgung des Menschen aus der Sicht ernährungswissenschaftlicher Ergebnisse
Wiss. Informationen Fresenius Beiheft 5,5-19,1972

Jekat,F.
Parenterale Ernährung des klinischen Patienten
Infusionstherapie 1,106-16,1973/4

Jekat,F.
Der spezifische Stickstoffbedarf des Menschen und seine Deckung durch parenterale Zufuhr - Bilanzergebnisse und ernährungswissenschaftliche Gesichtspunkte
in: Heller,K.L., Schultis,K., Weinheimer,B. (Hrsg.), Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung, Stuttgart 1974, SS. 33-48

Johnson,J.D., Albritton,W.L., Sunshine,P.

Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants

J.Pediatr.81,154-61,1972

Johnston,I.D.A.,Marino,J.D., Stevens,J.Z.

The effect of intravenous feeding on the balances of nitrogen sodium and potassium after operation

Br.J.Surg.53,885-89,1966

Johnston,I.D.A.

The endocrine response to trauma

Adv.Clin.Chem.15,255-85,1972

Jontofson,R., Katz,N., Withehouse,S., Kluthe,R.

3-Methylhistidine, renal insufficiency and catabolism in: Heidland,A., Hennemann,H. Kult,J.(Eds.), Renal insufficiency, Stuttgart 1976

Jontofson,R., Trivisas,G., Katz,N., Kluthe,R.

Amino acid content of erythrocytes in uremia

Am.J.Clin.Nutr.31,1956-60,1978

Jones,M.R., Kopple,J.D., Swenseid,M.E.

Phenylalanine metabolism in uremic and normal man

Kidney Int.14,169-79,1978

Josephson,B., Fürst,P., Vinnars,E.

Metabolic aspects on the use of amino acid mixtures in: Wilkinson,A.W.(Ed.) Parenteral nutrition, Livingstone, Edinburg, London 1972, SS.68-76

Jürgens,P.

Die Bedeutung des Wachstumshormons bei parenteraler Ernährung mit Aminosäuren in: Wretlind,A., Frey,R., Eyrich,K., Makowski,H.(Hrsg.)

Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd.103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung, Berlin, Heidelberg, New York 1977,SS.160-170

Jürgens,P., Bansi,H.W., Müller,G.
Der Einfluß anaboler Hormone auf den Eiweiß- und Energiestoffwechsel des Menschen unter Bedingungen der parenteralen Ernährung
Klin.Wschr.44,165ff,1966

Jürgens,P., Dolif,D.
Die Bedeutung nichtessentieller AS für den Stickstoffhaushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung
Klin.Wschr.46,131-43,1968

Jürgens,P., Dolif,D.
Zur Zufuhr der essentiellen und semiessentiellen Aminosäuren bei parenteraler Ernährung
Med.u.Ernähr.11,6-11,1970

Jürgens,P., Dolif,D., Panteliadis,C., Hofert,C.
Kontrollierte parenterale Ernährung von Frühgeborenen
Z.Ernährungswiss.Suppl.15, 69-103, 1973(a)

Jürgens,P., Dolif,D., Fondalinski,G.
Vergleichende Ernährungsstudien mit 4 L-Aminosäurelösungen bei 25 stoffwechselgesunden Erwachsenen unter den Bedingungen der totalen parenteralen Ernährung
Infusionstherapie 5,141-54,1978

Jürgens,P., Dolif,D., Panteliadis,C., Hofert,C.
Untersuchungen über den Aminosäurenbedarf Frühgeborener unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung
Infusionstherapie Sonderheft 2, 33-43,1973(b)

Jürgens,P., Dolif,D.
Über den Aminosäurenbedarf Erwachsener unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung
Infusionstherapie 1,603ff,1973/4

Jürgens,P., Lohninger,A., Tempel,G., Werder,K.v.
Metabolische Wirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Zufuhr menschlichen Wachstumshormons bei traumatisierten Erwachsenen unter den Bedingungen der totalen parenteralen Ernährung.
in: Zöllner,N. (Hrsg.) Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis, Bd.1, Parenterale Ernährung, Basel, München,Paris,London,New York, Sidney 1978,SS.34-45

Kaiser,W., Stockner,K., Heuckenkamp,P.U.
Untersuchungen zum Mechanismus des Serumharnsäureanstiegs während kontinuierlicher Xylitinfusionen
Infusionstherapie 1,548-50,1973/4

Kaiser,W., Stockner,K., Heuckenkamp,P.U., Zöllner,N.
Zum Mechanismus des Serumharnsäureanstiegs während Xylitzufuhr beim Menschen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.80, 1241-1244,1974

Kaminski,M.V., Dunn,N.P., Wannemacher,R.W., Dinterman,R.E., DeShazo,R., Wilson,W.W., Carlson,D.E.
Specific muscle protein-sparing postoperative dextrose-free amino acid infusions
J.P.E.N.1,147-51,1977

Kehlet,H., Binder,C., Engboeck,C.
Cortisol binding capacity in plasma during anaesthesia and surgery
Acta Endocrinol.75,119-24,1974

Keller,U., Froesch,E.R.
Metabolism and oxidation of U-^{14}C-glucose, xylitol,fructose and sorbitol in the fasted and the streptozotocin-diabetic rat
Diabetologia 7,349-56,1971

Keller,K., Froesch,E.R.
Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fructose beim Menschen
Schweiz.med.Wschr.102,1017-22, 1972

Kien,C.L., Young,V.R., Rohrbaugh,D.K., Burke,J.F.
Increased rates of whole body protein synthesis and breakdown in children recovering from burns
Ann.Surg.187,383-91,1978(a)

Kien,C.L., Rohrbaugh,D.K., Burke,J.F., Young,V.R.
Whole body protein synthesis in relation to basal energy expenditure in healthy children and in children recovering from burn injury
Pediatr.Res.12,211-16,1978(b)

King,L.R., Knowles,H.C., McLaurin,R.L., Lewis,H.P.
Glucose tolerance and plasma insulin in cranial trauma
Ann.Surg.173,337-43,1971

King, L., McLaurin, R.L.,Lewis, H.P.,Knowles, H.
Plasma cortisol levels following head injury
Ann.Surg. 172,975-84,1970

Kinney, J.M., Long, C.C., Duke, J.H.
Carbohydrate and nitrogen metabolism after injury
in:Porter, R.,Knight, J. (Eds.) Energy metabolism in trauma
London 1970, SS.103-123

Kinney, J.M.
Hyperalimentation
Acta Anaesth.Scand.Suppl.55, 127-30, 1974

Kluthe, R., Quirin, H., Oechslen, D., Wenig, A.
"Kartoffel-Ei-Diät" bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz
Med.Klin.62, 1020-22,1967

Knauff, H.G., Mayer, G., Drücke, F.
Studien zur Verwertung parenteral zugeführter Aminosäurenlösungen
Klin.Wschr.44, 929ff., 1966

Knauff, H.G., Mayer, G., Scholl, W., Miller, B.
Über die Stickstoffbilanz bei parenteraler Ernährung mit verschiedenen Aminosäurenlösungen
Dtsch.med.Wschr.94, 1057-64,1969

Kofranyi, E., Müller-Wecker, H.
Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen V.Der Einfluß des nichtessentiellen Stickstoffs auf die biologische Wertigkeit von Proteinen und die Wertigkeit von Kartoffelproteinen
Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 325, 60-64, 1961

Kofranyi, E., Jekat, F.
Zur Bestimmung der biologischen

Wertigkeit von Nahrungsproteinen VIII.Die Wertigkeit gemischter Proteine

Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 335, 174-79, 1964

Kofranyi, E., Jekat, F. — Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen XII.Die Mischung von Ei mit Reis, Mais,Soja,Algen

Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 348, 1401-4, 1969

Koga, Y., Ikeda, K., Inokuchi, K. — Effect of complete parenteral nutrition using fat emulsion on liver

Arch.Surg.181, 186-90, 1974

Koga, Y., Swanson, V.L., Hays, D.M. — Hepatic "intravenous fat pigment" in infants and children receiving lipid emulsion

J.Pediatr.Surg.10, 641-48, 1975

Koj, A. — Synthesis and turnover of acute -phase reactants
in:Porter, R., Knight, J. (Eds.) Energy metabolism in trauma
London 1970, SS.79-88

Konrad, R.M. — Probleme der Behandlung des postoperativen Katabolismus

Langenbecks Arch.Klin.Chir. 316, 587-92, 1966

Konrad, R.M., Ammedik, U., Schoppe, W.D., Gotzen, L. — Die Beeinflußbarkeit des post-operativen Katabolismus
in:Lang, K., Frey, R.,Halmagyi, M. (Hrsg.)

Stoffwechsel,Pathophysiologische Grundlagen der Intensivtherapie Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 58,Berlin,Heidelberg, New york 1972, SS. 125-128

Kowaloff, E.M., Granger, A.S., Phang, J.M. — Glucocorticoid control of hepatic proline oxidase

Metabolism 26, 893-901, 1977

Kraut, H., Müller-Wecker, H. — Die Stickstoffabgabe durch die menschliche Haut

Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 320, 241-45, 1960

Kremer, J.N., Pupele, O.J., Grom, N.P. — The level of urea in blood as measure of efficiency of amino acid mixture for parenteral nutrition

Acta Chir.Scand.Suppl., 28-29, 1976

Kudlicka, V., Dobersky, P., Vulterinova, M., Kudlickova, V. — Die Beurteilung des Ernährungszustandes aufgrund von Messungen des Albuminumsatzes

Med.u.Ernähr.11, 131-34, 1970

Kudlicka, V., Dobersky, P., Vulterinova, M., Kudlickova, V. — Die Auswertung der Aminosäurenbehandlung aufgrund von Messungen der Albumindistribution

Z.Ernährungswiss.Suppl.13, 53-64, 1972

Kudlicka, V., Dobersky, P., Kudlickova, V. — A new approach to evaluate the final effect of parenteral nutrition

Infusionstherapie 2, 182-85,1975

Kukral, J.C., Zeineh, R., Dobryzycka, W., Pollitt, J., Stone, N. — Metabolism of plasma proteins in injury states I.Turnover rates

of fibrinogen in burned patients labelled with (^{35}S)methionine Clin.Sci. 36, 221-30, 1969

Kukral, A.J. — Intravenous hyperalimentation Rocky Mountain Medical Journal, 72, 107-11, 1975

Kult, J., von Finck, M., Frank, P., Heidland, A. — Bedeutung der Aminosäuresubstitution für den Proteinstoffwechsel regelmäßig dialysierter Patienten Infusionstherapie 1, 124ff.,1973/4

Kult, J., Richter, U., Scheitza, E., Hennemann, H., Heidland, A. — Störungen im Komplementsystem bei Niereninsuffizienz und ihre Beeinflussung durch Aminosäurensubstitution Dtsch.med.Wschr.99, 339-42, 1974

Kult, J., Röckel, A., Hennemann, H., Heidland, A. — Bedeutung der L-Histidinsubstitution für den Proteinstoffwechsel (Transferrin und Komplementsystem) und die renale Anämie bei chronisch terminaler Niereninsuffizienz Med.Klin.69, 1845-49, 1974

Kult, J., Treutlein, E., Dragoun, G.P., Heidland, A. — Wertigkeit der postoperativen parenteralen Ernährung,gemessen an verschiedenen Plasmaproteinen Dtsch.med.Wschr.100, 695-97,1975a

Kult, J., Treutlein, E., Dragoun, G.P., Heidland, A. — Bedeutung der postoperativen Ernährung-gemessen an nieder- und hochmolekularen Plasmaproteinen Infusionstherapie 2, 313-18,1975b

Kult, J. — Serum levels of trace proteins in

continued substitution of essential amino acids combined with low protein diet in patients with endstage renal failure
in: Heidland, A., Hennemann, H., Kult, J. (Eds.)
Renal Insuffiency, Stuttgart 1976

Lacy, W.W. — Role of insulin in amino acid metabolism
South.Med.J. 66, 79ff., 1973

Lamke, L.O., Lennequist, S., Liljedahl, S.O., Wedin, B. — The influence of cold stress on catecholamine excretion and oxygen uptake of normal persons
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 30, 57-62, 1972

Lang, K. — Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung
Klin.Wschr. 49, 233-44, 1971

Lang, K., Fekl, W. — Biochemische Grundlagen der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren
Z.Ernährungswiss.Suppl. 10, 1-23, 1971

Lee, H.A., Wretlind, A. — Non protein energy sources in parenteral nutrition
Acta Chir.Scand.Suppl.,6-7, 1976

Lee, H.A., Jackson, M.A. — Parenteral nutrition in acute renal failure
in: Zöllner, N. (Hrsg.)
Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung-Forschung und Praxis,Parenterale Ernährung, Basel,München,Paris,London,New York,Sidney 1978, SS.153-170

Leutenegger, A.F., Göschke, H., Stutz, K., Mannhart, H., Werdenberg, D., Wolff, G., Allgöwer, M.
Comparison between glucose and a combination of glucose, fructose, and xylitol as carbohydrates for total parenteral nutrition of surgical intensive care patients
Am.J.Surg. 133, 199-205, 1977

Liappis, N., Jäkel, A.
Über die freien Aminosäuren im Serum gesunder Kinder
Mschr.Kinderheilkd. 122, 6-9,1974

Liljenquist, J.E., Chiasson, J.L., Cherrington, A.D., Keller, U., Jennings, A.S., Bomboy, J.D., Lacy, W.W.
An important role for glucagon in the regulation of glucose production in vivo
Metabolism 25,Suppl. 1,1371-73, 1976

Lindblad, B.S., Baldesten, A.
The normal venous plasma free amino acid levels of non-pregnant women and of mother and child during delivery
Acta Paediatr.Scand. 56, 37-48, 1967

Lindblad, B.S., Baldesten, A.
Time studies on free amino acid levels of venous plasma during the neonatal period
Acta Paediatr.Scand. 58, 252-60, 1969

Lindblad, B.S.
The venous plasma free amino acid levels during the first hours of life I. After normal and short gestation and gestation complicated by hypertension.With special reference to "small for dates" syndrome
Acta Paediatr.Scand. 59, 13-20, 1970

Lindblad, B.S., Settergren, G., Feychting, H., Persson, B.
Total parenteral nutrition in infants
Acta Paediatr.Scand.66, 409-19, 1977

Lindsey, A., Santeusanio, F., Braaten, J., Faloona, G.R., Unger, R.H.
Pancreatic alpha-cell function in trauma
JAMA 227,757-61, 1974

Lipson,A.H., Pritchard,J., Thomas,G.
Letter: Thrombocytopenia after intralipid infusion in a neonate
Lancet II,1462-63, 1974

Lloyd-Still,J.D., Shwachman,H., Filler,R.M.
Protracted diarrhea of infancy treated by intravenous alimentation
Am.J.Dis.Child.125,358-64,1973

Loirat,P.,Rohan,J.E., Chapman,A., Beaufils,F., David,R., Nedey,R.
Positive nitrogen balance in hypercatabolic states: results obtained with parenteral feeding after major surgical procedures
Europ.J.Intensive Care Medicine 1,11-17, 1975

Long,C.L., Spencer,J.L., Kinney,J.M., Geiger,J.W.
Carbohydrate metabolism in man: effect of elective operations and major injury
J.Appl.Physiol.31,110-16,1971

Long,C.L., Zikria,B.A., Kinney,J.M., Geiger,J.W.
Comparison of fibrin hydrolysates and crystalline amino acid solutions in parenteral nutrition
Am.J.Clin.Nutr.27,163-74, 1974

Long,C.L., Haverberg,L.N., Young,V.R., Kinney,J.M., Munro,H.N., Geiger,J.W.
Metabolism of 3-methylhistidine in man
Metabolism 24,929-35,1975

Long, C.L., Kinney, J.M., Geiger, J.W. — Nonsuppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients. Metabolism 25, 193-201, 1976 a

Long, C.L., Crosby, F., Geiger, J.W., Kinney, J.M. — Parenteral nutrition in the septic patient : nitrogen balance limiting plasma amino acids, and calorie to nitrogen ratios. Am.J.Clin.Nutr. 29, 380ff., 1976b

Long, J.M., Wilmore, D.W., Mason, A.D., Pruitt, B.A. — Effect of carbohydrate and fat intake on nitrogen excretion during total intravenous feeding. Ann.Surg. 185, 417-22, 1977 a

Long,C.L., Schiller, W.R., Blakemore,W.S., Geiger, J.W., O'Dell, M., Henderson, K. — Muscle protein catabolism in the septic patient as measured by 3-methylhistidine excretion. Am.J.Clin.Nutr. 30, 1349-52,1977b

Long, C.L., Jeevanadam, M., Kim, B.M., Kinney, J.M. — Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. Am.J.Clin.Nutr. 30, 1340-44,1977c

MacMahon, R.A., James, B.E., Nam, D. — Preliminary results of a clinical trial of intravenous feeding of premature infants of birth weight 1050 g or less. Aust.Paediatr.J. 11, 154-59, 1975

Malchow, H. — Optimale Eiweißsubstitution bei intravenöser Ernährung. Dtsch. med. Wschr. 101, 1203-04, 1976

Mc Dougal, W.S., Wilmore, D.W., Pruitt, B.A. — Effect of intravenous near isosmotic nutrient infusions on nitrogen balance in critically injured

patients

Surg.Gynecol.Obstet.145, 408-14, 1977

Matzkies, F. — Charakteristische Stoffwechselwirkungen von Glukose, Fruktose, Sorbit, Xylit und deren Mischungen bei intravenöser Dauerinfusion

Z.Ernährungswiss. 13, 113ff.,1974

Mayer, G., Knauff, H.G., Miller, B., Schmidt, H., Staib, J. — Beeinflußbarkeit der Stickstoffbilanz durch eine verschiedene Zusammensetzung parenteral verabreichter Aminosäurenlösungen bei Frischoperierten

Klin.Wschr. 47, 1275-79, 1969

Mayer, M., Rosen, F. — Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle

Metabolism 26, 937-62, 1977

McFarlane, H., Ogbeide, M.I., Reddy,S., Adcock,K.J., et al. — Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition

Lancet I, 392-95, 1969

Meguid, M.M., Brennan, M.F., Aoki, T.T., Muller, W.A., Ball, M.R., Moore, F.D. — The role of insulin and glucagon in acute trauma

Surg.Forum 25, 96-98, 1974

Meguid, M.M., Aun, F., Soeldner, J.S. — Increased urine insulin excretion in trauma

Surg.Forum 26, 37-39, 1975

Menkes, J.H., Welcher, D.W., Levi, H.S., Dallas, J., Gretsky, N.E. — Relationship of elevated blood tyrosine to ultimate intellectual performance of premature infants

Pediatrics 49, 218-24, 1972

Mestyán, J., Fekete, M., Soltész, G., Lajos, L., Gáti, I., Preisz, J., Doszpod, J.

The postnatal changes in the circulating free amino acid pool in the newborn infant I.The plasma amino acid ratio in normal full-term and preterm infants

Biol.Neonat. 14, 153-63, 1969 a

Mestyán, J., Fekete, M., Járai, I., Sulyok, E., Imhof, S., Soltész, G.

The postnatal changes in the circulating free amino acid pool in the newborn infant II.The plasma amino acid ratio in intrauterine malnutrition ("small for dates", full term, pre-term, and twin infants)

Biol.Neonat. 14, 164-77, 1969 b

Metzel, E., Friedrich, H., Elgert, K.

Die parenterale Ernährung mit DL- und L-Aminosäuren in der postoperativen Phase neurochirurgischer Patienten und ihr Einfluß auf die postoperative Katabolie

Wiss.Inf. Fresenius Beiheft 5, 49-56, 1972

Miller, B., Knauff, G.H., Mayer, G., Scholl, W.

Das Verhalten der Plasmaaminosäuren bei parenteraler Ernährung mit verschiedenen Aminosäurenlösungen

Res.Exp.Med. 162, 109-24, 1974 a

Miller, B., Knauff, H.G., Bautz, G.

Über den Einfluß verschiedener Calorienträger (Glucose, Fructose, Fett) auf die Utilisation parenteral zugeführter Aminosäuren

Res.Exp.Med. 162, 243-56, 1974 b

Misbin, R.J., Edgar, P.J., Lockwood, D.H.

Adrenergic regulation of insulin secretion during fasting in normal subjects

Diabetes 19, 688-93, 1970

Monnens, L., Smulders, Y., Dekker, W. Lipid overloading syndrome due to intralipid infusion in an infant with intractable diarrhea

Z.Kinderchir. 19, 1-5, 1976

Mosebach, K.-O., Stoeckel, H., Caspari, R., Müller, R., Lippoldt, R., Prahl,M. Pharmacokinetical evaluation of a new parenteral maintenance solution for severely injured patients

J.P.E.N. 3, 33, 1979

Munro, H.N., Young, V.R. Urinary excretion of N-methylhistidine (3-methylhistidine): a tool to study metabolic responses in relation to nutrient and hormonal status in health and disease of man

Am.J.Clin.Nutr. 31, 1608-14, 1978

Munro, H.N. Influence of protein and amino acid supply on tissue function and metabolism
in:Lang, K., Frey, R., Halmagyi, M. (Hrsg.),Anaesthesiologie und Wiederbelebung,Bd. 58, Stoffwechsel, Berlin, Heidelberg, New York 1972, SS. 20-31

Munro, H.N. Regulation of protein metabolism in relation to adequacy of intake

Infusionstherapie 2, 112-17, 1975

Müller-Wecker, H., Kofranyi, E. Die biologische Wertigkeit verschiedener Aminosäurenlösungen nach oraler und parenteraler Verabreichung

Hoppe Seyler's Z.Physiol.Chem.

354,527-42,1973

Müller,P., Dutz,W., Götze,K., May,G. — Parenterale Ernährung anurischer Patienten

Dtsch.Ges.wesen 28,1377-79,1973

Newsome,H.H. — Growth hormone in surgical stress

Surgery 77,475-77,1975

Odessey,R., Khairallah,E.A., Goldberg,A.L. — Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle

J.BiolChem. 249,7623-29,1974

O'Connor,J.A., Kropp,J.L., Hull,S.L., Caldwell,M.D. — The effect of somatomedin on glucagon stimulated gluconeogenesis

J.P.E.N. 3,22,1979

O'Keefe,S.J.D., Sendler,P.M., James,W.P.T. — "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery

Lancet II,1035-38,1974

Olegard,R., Gustafson,A., Kjellmer,I., Victorin,L. — Nutrition in low-birth-weight infants.III. Lipolysis and free fatty acid élimination after intravenous administration of fat emulsion

Acta Paediatr.Scand. 64,745-51, 1975

Olney,J.W. — Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate

Science 164,719-21,1969

Olney,J.W., Sharpe,L.G. — Brain lesion in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate

Science 166,386-89,1969

O'Neill,J., Meng,H.C., Caldwell,M., Otten,A.
Variations in intravenous nutrition in the management of catabolic states in infants and children
J.Pediatr.Surg. 9,889-97,1974

Ortlieb,R.
Parenterale Ernährung in der Neugeborenenperiode
Mschr.Kinderheilk. 123,77-83, 1975

Owen,O.E., Morgan,A.P., Kemp, H.G., Sullivan,J.M., Herrera,M.G., Cahill,G.F.
Brain metabolism during fasting
J.Clin.Invest. 46,1589-95,1967

Padilla,H., Sanchez,A., Powell,R.N., Umezawa,C., Swenseid,M.E., Prado,P.M., Sigala,R.
Plasma amino acids in children from Guadalajara with kwashiorkor
Am.J.Clin.Nutr. 24,353-57,1971

Panteliadis,C., Jürgens,P., Dolif,D.
Aminosäurenbedarf Früh- und Neugeborener unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung
Infusionstherapie 2,65-73,1975

Peitsch,W., ZürcherK., Becker,H.D.
Das Verhalten der freien Aminosäuren im Serum und ihre Urinausscheidung nach ausgedehnten abdominellen Operationen
Infusionstherapie 5,230-35,1978

Peter,K., Dutz,R., Greiner,E., Kersting,K.H., Martin,E.,Mast,D., Schaub,P., Schmidt,R., Schmitz,E.R.
Stoffwechselverhalten bei totaler parenteraler Ernährung in der postoperativen Phase
Infusionstherapie 2,307-12,1975

Pildes,R.S., Ramamurthy,R.S., Cordero,G.V., Wong,P.W.K.
Intravenous supplementation of l-amino acids and dextrose in low-birth-weight infants
J.Pediatr. 82,945-50,1973

Pohlandt,F.
Cystine: a semi-essential amino acid in the newborn infant
Acta Paediatr.Scand. 63,801-4, 1974

Pohlandt,F.
Zur Vermeidung von Aminosäureimbalanzen bei Neugeborenen mit parenteraler Ernährung
Mschr.Kinderheilk. 123,448-50, 1975

Pohlandt,F.
Referenzwerte für Plasmaaminosäurenkonzentrationen bei Neugeborenen
Mschr.Kinderheilk. 125,441-43, 1977

Pohlandt,F., Töllner,U., Klör,H.U., Mohr,W.
Biochemische und histologische Untersuchungen zur Verträglichkeit einer Fettemulsion in der parenteralen Ernährung von Neugeborenen
in: Wretlind,A., Frey,R., Eyrich, K., Makowski,H. (Hrsg.) Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 103, Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung, Berlin, Heidelberg, New York 1977, SS. 171-177

Porte,D., Smith,H.P., Ensinck,J.W.
Neurohumoral regulation of the pancreatic islet A and B cells
Metabolism 25, Suppl.1, 1453-56, 1976

Pozefsky,T., Felig,P., Tobin,J.D., Soeldner,J.S., Cahill,G.F.
Amino acid balances across tissues of the forearm in post-absorptive man. Effects of insulin at two dose levels
J.Clin.Invest.48,2237-82,1969

Popp,M.B., Srivastava,L.S., Knowels,H.C., MacMillan,B.G.
Anterior pituitary function in thermally injured male children and young adults
Surg.Gynecol.Obstet.145,517-24, 1977

Press,M., Hartop,P.J., Prottey,C.
Correction of essential fatty acid deficiency in man by the cutaneous application of sunflower-seed oil
Lancet I,597-98,1974

Pronczuk,A.W., Rogers,Q.R., Munro,H.N.
Liver polysome patterns of rats fed amino acid imbalanced diets
J.Nutr.100,1249-58,1970

Puri,P., Guiney,E.J., O'Donnell,B.
Total parenteral feeding in infants using peripheral veins
Arch.Dis.Child.50,133-36,1975

Quinby,G., Nowak,M.M., Andrews,B.F.
Parenteral nutrition in the neonate
Clinics in Perinatology 2, 59-81,1975

Quirin,H., Baumann,G., Kluthe,R.
Stickstoffbilanzversuche unter verschiedenen Aminosäureninfusionen
Infusionstherapie 2,118-21,1973/4 (a)

Quirin,H., Schaeffer,G., Kluthe,R.
Stickstoffbilanz bei parenteraler Zufuhr von Aminosäurenlösungen

Infusionstherapie 1, 589-92, 1973/4 b

Räihä, N.C.R. Biochemical basis for nutritional management of preterm infants

Pediatrics 53, 147 -56, 1974

Räihä, N.C.R., Kekomaki, M. Developmental aspects of amino acid metabolism in humans in: Ghadimi, H. (Ed.), Total Parenteral Nutrition.Premises and Promises, New York 1975, SS. 199-213

Randle P.J., Garland,P.B., Hales,C.N., Newsholme,E.R. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus

Lancet I,785-89,1963

Riella,M.C., Broviac,J.W., Wells,M., Scribner,B.H. Essential fatty acid deficiency in human adults during total parenteral nutrition

Ann.Intern.Med.83,786-89,1975

Rippich,Th., Katz,N., Mix,A., Kluthe,R. Applikation von Ketoanalogen essentieller Aminosäuren bei chronischer Niereninsuffizienz. Erste Erfahrungen

Z.f.Ernährungswiss.Suppl.19, 43-54,1977

Robertson,R.P., Porte,D. Andrenergic modulation of basal insulin secretion in man

Diabetes 22,1-8,1973

Rocha,D.M., Santensanio,F., Faloona,G.R., Unger,R.H. Abnormal pancreatic alpha-cell-function in bacterial infections

N.Engl.J.Med.288,700-03,1973

Rössner,S., Eklund,B., Freyschuss,U.,Hallberg,D., Kaijser,L., Olsson,A.
Elimination of parenterally administered fat, studies on removal sites for intralipid in normo- and hyperlipidaemic subjects
Acta Chir.Scand.Suppl.56-57,1976

Rose,W.C.
The amino acid requirements of adult man
Nutrition Abstracts and Reviews 27,631-47,1957

Ross,H., Johnston,J.D.A., Welborn,T.A., Wright,A.D.
Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone, and hydrocortisone
Lancet II,563-66,1966

Rowlands,B,J., Giddings,A.E.B., Clark,R.G.
Carbohydrate infusion in surgical patients. A therapeutic dilema
Acta Chir.Scand.Suppl.44-45,1976

Russell,R.C.G.,Walker,C.J., Bloom,S.R.
Hyperglucagonaemia in the surgical patient
Br.J.Med.1,10-12,1975

Rutten,P., Blackburn,G.L., Flatt,J.P., Hallowell,E., Cochran,D.
Determination of optimal hyperalimentation infusion rate
J.Surg.Res.18,477-83,1975

Ryan,N.T., Blackburn,G.L., Clowes,G.H.A.
Differential tissue sensivity to elevated endogenous insulin levels during experimental peritonitis in rats
Metabolism 23,1081-89,1974

Sahebjami,H., Scalettar,R.
Effects of fructose infusion on lactate and uric metabolism

Lancet I,366-69,1971

Sanderson,I., Deitel,M. — Insulin response in patients receiving concentrated infusions of glucose and casein hydrolysate for complete parenteral nutrition

Ann.Surg.179,387-94,1974

Sapir,G.D., Walser,M. — Nitrogen sparing induced early in starvation by infusion of branched-chain ketoacids

Metabolism 26,301-08,1977

Schärli,A.F., Rumlova,E. — Parenterale Ernährung in der Kinderchirurgie. Die Ergebnisse von Bilanzuntersuchungen

Infusionstherapie 2,51-55,1975

Schellerer,W., Wagner,W. — Beeinflußung eines Antikörpers durch nutritive Maßnahmen

Infusionstherapie 3,354-55,1976

Schmidt,G.W. — Komplette Stickstoffbilanzen und Aminosäuren-Analysen bei Säuglingen

Fortschr.Med.89,351-56,1971

Schønheyder,F.,Bonè,J., Skjoldborg,H. — Variation in plasma amino acid concentrations after abdominal surgical procedures

Acta Chir.Scand.140,271-75,1974

Schreier,K., Rühl,A., Clod,B. — Erfahrungen mit der parenteralen Zusatzernährung bei Frühgeborenen

Infusionstherapie Sonderheft 2, 48-52,1973

Schröter,J., Jekat,F. Parenterale Ernährung mit Aminosäurenlösungen
Med.Welt 25,1147-51,1974

Schulte,W.J., Condon,R.E., Kraus,M.A. Positive nitrogen balance using isotonic crystalline amino acid solution
Arch.Surg.110,914ff,1975

Schultis,K., Bickel,H., Beisbarth,H., Brandt,D. Ernährungsphysiologische Möglichkeiten zur Vermeidung der stressinduzierten Kataboiie
Infusionstherapie Sonderheft 2, 69-78,1973

Schumer,W. Adverse effects of xylitol in parenteral alimentation
Metabolism 20,345-47,1971

Schwarzmeier,I.D., Müller,M., Marktl,W. Untersuchungen über die Entstehung der fructoseindizierten Hyperuricämie
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.80, 1238-41-1974

Seifert,G. Atmungsorgane
in: Eder,M., Gedik,P.(Eds.) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Berlin,Heidelberg, New York 1974[29],S.580

Seifert,E., Rettura,G., Barbul,A., Levenson,S.M. Arginine: An essential amino acid for injured rats
Surgery 84,224-30,1978

Selye,H. Das allgemeine Adaptionssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin (1.Teil) Dtsch.med.Wschr.76,

965-67,1951(a)

Das allgemeine Adaptionssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin (2.Teil) Dtsch.med.Wschr.76, 1001-03,1951(b)

Semler,P., Jekat,F. — Optimale Eiweißsubstitution bei intravenöser Ernährung

Dtsch.med.Wschr.101,579-83,1976

Sherwin,R.S., Hendler,R., Felig,P. — Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man

J.Clin.Invest.55,1382-90,1975

Sherwin,R.S., Fisher,M., Hendler,R., Felig,P. — Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese, and diabetic subjects

N.Engl.J.Med.294,455-61, 1976(a)

Sherwin,R.S., Wahren,J., Felig,P. — Evanescent effects of hypo- and hyperglucagonemia on blood glucose homeostasis

Metabolism 25,Suppl.1,1381-83, 1976(b)

Sherwin,R.S., Hendler,R., Felig,P. — Influence of physiologic hyperglucagonemia on urinary glucose, nitrogen,and electrolyte excretion in diabetes

Metabolism 26,53-58,1977

Shmerling,D.H. — Total parenteral alimentation in childhood
General considerations

Infusionstherapie 2,45-49,1975

Shuck,L.W., Eaton,P., Shuck,J.M.

Glucagon, Insulin, and Glucose relationships in severely burned patients

Surg.Forum 26,39-43,1975

Sirisinha,S.,Suskind,R., Edelman,R.,Charupatana,C., Olson,R.E.

Complement and C_3-proactivator levels in children with protein-calorie-malnutrition and effect of dietary treatment

Lancet II,1016-20,1973

Skillmann,J.,Rosenoer,V., Smith,P.C.,Fang,M.S.

Improved albumin synthesis in postoperative patients by amino acid infusion

N.Engl.J.Med.295,1037-40,1976

Smith,R., Fuller,D.J., Wedge,J.H., Williamson,D.H., Alberti,K.G.G.M.

Initial effect of injury of ketone bodies and other blood metabolites

Lancet I,1-3,1975

Sofio,C., Nicora,R.

High calorie essential amino acid parenteral therapy in acute renal failure

Acta Chir.Scand.Suppl.98-99, 1976

Spivey,J., Johnston,I.D.A.

The effect of environmental temperature and nutritional intake on the response to abdominal surgery

Br.J.Surg.59,93-97,1972

Stahnke,N., Plettner,C., Blunck,W.

Effects of growth hormone on protein metabolism

Acta Paediatr.Scand.66,153-59, 1977

Stauffer,U.G.,Shmerling,D.,

Dangel,P. — Parenteral nutrition in pediatric surgery in: Jonxix,J.H.P.,Stenfert,H.E., Kroese,B.V. et al.,Therapeutic aspects of nutrition, Nutricia symposium 4th 1973 (Publ.1973), SS.245-57

Stegnik,L.D., Baker,G.L. — Infusion of protein hydrolysates in the newborn infant: Plasma amino acid concentrations

J.Pediatr.78,595-602,1971

Stephan,B., Herold,G., Menzel,T., Henneberg,U. — Glukose- und Fruktoseverwertung sowie Insulinbedarf in der postoperativen parenteralen Ernährung

Infusionstherapie 4,326-30,1977

Stephan,B., Herold,G. — Glukose- und Fruktoseverwertung sowie Insulinbedarf in der postoperativen parenteralen Ernährung bei Patienten mit unterschiedlichen Operationen

Infusionstherapie 6,18-21,1979

Stremmel,W. — Zur Pathogenese der Kohlenhydratstoffwechselstörung nach operativen Eingriffen

Infusionstherapie 1,294-304, 1973/4

Striebel,J.P., Peter,K., Rabold,M., Schaub,P., Schmidt,R., Schmitz,E.R. — Das Verhalten der freien Plasmaaminosäuren und einiger Stoffwechselparameter während parenteraler Ernährung in der postoperativen- posttraumatischen Phase

Infusionstherapie 3,162-68,1976

Striebel,J.P., Lutz,H. — Freie Plasmaaminosäuren in der posttraumatisch- postoperativen Phase in: Eckart,J., Heuckenkamp,P.U., Weinheimer,B. (Hrsg.), Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, Stuttgart 1978,SS.26-70

Swenseid,M.E., Kopple,J.D. — Amino acid requirements and non-specific nitrogen

Infusionstherapie 2,203-07,1975

Synderman,S.E., Prose,P.H., Holt,L.E. — Histidine, an essential amino acid for the infant

Am.J.Dis.Child.98,459-60,1959

Synderman,S.E., Holt,L.E., Norton,P.M., Roitman,E., Phansalkar,S.V. — The plasma aminogram I.Influence of the level of protein intake and a comparison of whole protein and amino acid diets

Pediatr.Res.2,131-44,1968

Tempel,G., Lohninger,A., Jelen,S., Blümel,G. — Untersuchungen über Polyensäureveränderungen bei polytraumatisierten Patienten in: Wretlind,A., Frey,R., Eyrich,K.,Makowski,H.(Hrsg.), Anaesthesiologie und Wiederbelebung,Bd.103,Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung, Berlin, Heidelberg, New York 1977,SS.108-20

Thorén,L. — General metabolic response to trauma including pain influence

Acta Anaesth.Scand.Suppl.55, 9-14,1974

Troll,U., Schöntag,G., Keßler,G.
Serumaminosäurenspiegel bei aminosäurenfreier parenteraler Ernährung
Prakt.Anästh. 13,169-74,1978 b

Troll,U., Rittmeyer,P.
Veränderungen im Fettsäuremuster der Gesamtlipoide bei Katabolie
Infusionstherapie 1,230-36,1973/4

Troll,U., Bessert, I.
Untersuchungen zum Linolsäurebedarf bei schwerer Katabolie
Mels.Med.Mitt.48,Suppl.III, 131-36,1974

Tweedle,D.E.F., Walton,C., Johnston,I.D.A.
The effect of a long-acting anabolic steroid on nitrogen balance during the anabolic phase of recovery from abdominal surgery
Br.J.Surg. 59, 300, 1972

Tweedle,D.E.F., Walton,C., Johnston,I.D.A.
The effect of an anabolic steroid on postoperative nitrogen balance
The British Journal of Clinical Practice 27,130-32,1973

Tweedle,D.E.F., Brennan,M.F., Fitzpatrick,G., Ball,M.R., Moore,F.D.
Protein conservation with peripheral isotonic amino acid solutions
Surg.Forum 26,32-35,1975

Unger,R.H.
Glucagon and the Insulin:Glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses
Diabetes 20,834-38,1971

van Haelst,U., Sengers,R.
Effects of parenteral nutrition with lipids on the human liver
Virchows Arch. B. Cell Path. 22, 323-32,1976

van Way,C., Meng,H.C., Sandstead,H.H.
Nitrogen balance in postoperative patients receiving parenteral nutrition
Arch.Surg. 110,272-76,1975

Vigás,M., Malatinský,J., Németh,S., Jurcovicová,J.
Alpha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man
Metabolism 26,399-402,1977

Vinnars,E., Bergström,J., Fürst,P.
Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue
Ann.Surg. 182,665-71,1975

Vogel,W., Wehmer,H., Thieme,G., Katz,N., Kluthe,R.
Stickstoff-Bilanz und Plasma-Aminosäuren bei Polytraumatisierten
in:Eckart,J., Heuckenkamp,P.U., Weinheimer,B. (Hrsg.),Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, Stuttgart 1978,SS. 272-277

Vulterinova,M., Dobersky,P., Kudlicka,V., Pokorna,I., Moravkova,A.
Aminosäuren und ihre Bedeutung für die Erythropoese
Z.Ernährungswiss.,Suppl. 13, 47-53,1972

Walser,M.
Suppression of nitrogen catabolism in chronic renal failure
in:Heidland,A., Hennemann,H., Kult,J. (Eds.),Renal Insuffiency, Stuttgart 1976

Walser,M., Sapir,D.G., Maddrey,W.C.
The use of alpha-keto analogues of essential amino acids
in:Fischer,J.E. (Ed.),Total Parenteral Nutrition,Boston 1976, SS. 413-430

Walser,M., Sapir,D.G., Mitch,W.E., Batshaw,M., Brusilow,S., Maddrey,W.C.
Evidence for an anabolic action of essential amino acid analogues in uremia and starvation
Z.Ernährungswiss. Suppl. 19, 5-12,1977

Waterlow,J.C., Golden,M., Picou,D.
The measurements of rates of protein-turnover, synthesis, and breakdown in man and the effects of nutritional status and surgical injury
Am.J.Clin.Nutr. 30,1333-39,1977

Wei-Jao,Chen,Ohashi,E., Kasai,M.
Amino acid metabolism in parenteral nutrition: with special reference to the calorie:nitrogen ratio and the blood urea nitrogen level
Metabolism 23,1117-23,1974

Wedge,J.H., DeCampos,R., Kerr,A., Smith,R., Farrell,R., Ilic,V., Williamson,D.H.
Branched-chain amino acids, nitrogen excretion and injury in man
Clin.Sci.Mol.Med. 50,393-99,1976

Wene,J., Connor,W., DenBesten,L.
The development of essential fatty acid deficiency intravenously and orally
J.Clin.Invest. 56,127-34,1975

Wenzel,U.
Klinische Erfahrungen mit einer kombinierten Fett-Aminosäuren-Kohlenhydrat-Lösung
Med.u.Ernähr. 13,100-106,1972

White,H.B., Turner,M.D., Turner,A.C., Miller,R.C.
Blood lipid alterations in infants receiving intravenous fat-free alimentation
J.Pediatr.83,305-13,1973

Wilhelm,R., Wilhelm,H.D. — Verwertung parenteral zugeführter Zucker in der postoperativen Phase

Zbl.Chir. 99,1582-89,1974

Williamson,D.H., Farrel,R., Kerr,A., Smith,R. — Muscle protein catabolism after injury in man, as measured by urinary excretion of 3-methylhistidine

Clin.Sci.Mol.Med. 52,527-33,1977

Wilmore,D., Moylan,J., Helmkamp,G., Pruitt,B.A. — Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in thermally injured patients

Ann.Surg. 178,503-13,1973

Wilmore,D.W., Long,J.M., Mason,A.D., Skren,R.W., Pruitt,B.A. — Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury

Ann.Surg.180,653-68,1974(a)

Wilmore,D.W., Moylan,J.A., Bristow,B.F., Mason,A.D., Pruitt,B.A. — Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury

Surg.Gynecol.Obstet.138, 875-84, 1974(b)

Wilmore,D.W., Lindsey,C.A., Moylan,J.A., Faloona,G.R., Pruitt,B.A., Unger,R.H. — Hyperglucagonemia after burns

Lancet I,73-75,1974(c)

Wilmore,D.W., Moylan,J.A., Lindsey,C.A., Faloona,G.R., Unger,R.H., Pruitt,B.A. — Hyperglucagonemia following thermal injury: insulin and glucagon in the posttraumatic catabolic state

Surg.Forun 25,99-101,1974(d)

Wilmore,D.W., Pruitt,B.A. Parenteral nutrition in burn patients
in: Fischer,J.E.(Ed.)
Total Parenteral Nutrition
Boston 1976,SS.231-52

Wilmore,D.W., Long,J.M., Mason,A.D., Pruitt,B.A. Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response
Surg.Gynecol.Obstet.142, 257-69,1976

Winick,M. Cellular growth during early malnutrition
Pediatrics 47,969ff,1971

Winick,M. Changes in nucleic acid and protein content of human brain during growth
Pediatr.Res.2,352-55,1968

Wise,J.K., Hendler,R., Felig,P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations
J.Clin.Invest.52,2774-82,1973

Witzel,L., Berg,G., Grabner,W., Bergner,D. Parenterale Ernährung mit einer kombinierten Fett-Kohlenhydrat-Aminosäurenlösung
Med.u.Ernähr.8,177-79,1970

Wolf,H., Melichar,V., Berg,W.v., Kerstan,J. Intravenous alimentation with a mixture of fat, carbohydrates and amino acids in small immature newborn infants.A preliminary report
Infusionstherapie 1,479-81, 1973/4

Wolfe,B.M., Culebras,J.M., Sim,A.J.W., Ball,M.R., Moore,F.D.
Substrate interaction in intravenous feeding. Comparative effects of carbohydrate and fat on amino acid utilizing in fasting man
Ann.Surg.186,518-38,1977

Wolfram,G.
Stoffwechsel intravenös verabreichter Kohlenhydrate und Fette
Mels.Med.Mitt.48,Suppl.II,7-11, 1974

Wong,P.W.K., Pildes,R.S.
Plasma amino acids in low-birth-weight infants treated with intravenous amino acid infusion
Biol.Neonate 25,300-06,1974

Woods,H.F., Alberti,K.G.M.M.
Dangers of intravenous fructose
Lancet II,1354-57,1972

Woolfson,A.M., Heatley,R.V., Allison,S.P.
Insulin to inhibit protein catabolism after injury
N.Engl.J.Med.300,14-17,1979

Wretlind,A.
Modern principles of the use of fat emulsions in parenteral nutrition
in: Wilkinson,A.W.(Ed.) Parenteral nutrition, Livingstone, Edinburg, London 1972, SS.160-71

Wretlind,A.
General aspects of parenteral nutrition
in:Jonxix,J.H.P.,Steufert,H.E., Kroese,B.V. (Eds.) Therapeutic aspects of nutrition

	Nutricia symposium 4th 1973, (Publ.1973),SS.211-44
Wretlind,A.	Vollständige parenterale Ernährung
	Infusionstherapie 2,88-104,1973/4
Wretlind,A.	Evaluation of carbohydrates in parenteral nutrition
	Nutr.Metabol.18,(Suppl.1), 242-55,1975
Wright,P.D., Henderson,K., Johnston,I.D.A.	Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man
	Br.J.Surg. 61,5-8,1974
Wright,P.D., Johnston,I.D.A.	The effect of surgical operation on growth hormone levels in plasma
	Surgery 77,479-86,1975
Wurtmann,R.J., Rose,C.M., Chou,C., Larin,F.F.	Daily rhythms in the concentrations of various amino acids in human plasma
	N.Engl.J.Med. 279,171-75,1968
Yokohama,K.,Okamoto,H., Tsuda,Y., Suyama,T.	Metabolism of intravenously injected fat emulsion
	Acta Chir.Scand.Suppl.54-55, 1976
Yoshida,H., Abei,T., Abe,T.	A trial on the evaluation of the effectiveness of parenterally administered amino acid mixture
	Acta Chir.Scand.Suppl.,24-25, 1976
Young,V.R., Chen,S.C., Newberne,P.M.	Effect of infection on skeletal muscle ribosomes in rats fed

adeqate or low protein
J.Nutr. 94,361-68,1968

Young,V.R., Huang,P.C. — In vivo uptake of (^{14}C)leucine by skeletal muscle ribosomes after injury in rats fed two levels of protein
Br.J.Nutr. 23,271-80,1969

Young,V.R., Hussein,M.A., Murray,E., Scrimshaw,N.S. — Plasma tryptophan response curve and its relation to tryptophan requirements in young adult men
J.Nutr. 101,45-59,1971

Young,V.R., Haverberg,L.N., Bilmazes,C., Munro,H.N. — Potential use of 3-methylhistidine excretion as an index of progressive reduction in muscle protein catabolism during starvation
Metabolism 22,1429-36,1973

Zigmond,M.J., Shoemaker,W.J., Larin,F., Wurtman,R.J. — J.Nutr. 98, 71ff., 1969

Zimmermann,W., Whitehouse,S., Kluthe,R. — Aspects of histidine catabolism in uremia
in: Heidland,A., Hennemann,H., Kult,J. (Eds.), Renal Insufficiency, Stuttgart 1976

Zumtobel,V. — Indikationen für eine parenterale Fettgabe in der Chirurgie
Infusionstherapie 1,531-35,1973/4

Zumtobel,V., Zehle,A. — Postoperative parenterale Ernährung bei Patienten mit Leberschäden
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir. Forum, 179-82,1972

Lebenslauf

Am 2.Mai 1953 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Herbert und Elisabeth Kostrewa in Recklinghausen geboren.
Von 1959 - 1963 besuchte ich die Volksschule in Herten-Scherlebeck, anschließend das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Herten, wo ich 1971 die Reifeprüfung ablegte.
Bis zum April 1972 arbeitete ich im Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen als Pflegehelfer. Danach nahm ich zum Sommersemester 1972 das Studium der Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn auf und schloß es im Mai 1979 mit dem Staatsexamen ab.